

**CARLOS AUGUSTO RIBEIRO**

**HEMOCULTURAS NA SEPSIS**

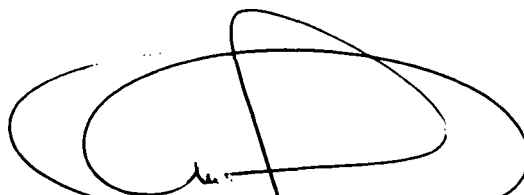
**Dissertação apresentada ao Curso de  
Mestrado em Medicina Interna da  
Universidade Federal do Paraná, como  
requisito para obtenção do grau de Mestre.  
Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Maria Terezinha  
Carneiro Leão Leme.**

**Curitiba  
1993**

D E C L A R A Ç Ã O

DECLARO para os fins devidos, que o concluinte CARLOS AUGUSTO RIBEIRO em data de 20 de agosto de 1993 apresentou DISSERTAÇÃO para conclusão do Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna-MESTRADO da Universidade Federal do Paraná ,intitulada: "HEMOCULTURAS NA SEPSIS", tendo sido aprovada e recomendada à Universidade Federal do Paraná que lhe seja concedido o título de Mestre em Medicina Interna - área de concentração - MEDICINA INTERNA.

Curitiba, 20 de agosto de 1993.



Prof. ROBERTO PIRAJÁ M. DE ARAUJO.  
Coordenador do Curso de Pós-Graduação  
em Medicina Interna-MESTRADO da UFPR.

Lutar com fé.

Carlos Ribeiro

À Maria Inês, minha esposa, pela compreensão, apoio e incentivo; ao fruto do nosso amor, Carla. Aos meus pais, Carlos e Victalina, pelo dom da vida, pela confiança e estímulo constantes.

## AGRADECIMENTOS

- À Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Maria Terezinha Carneiro Leão Leme, orientadora desta dissertação, pela dedicação e auxílio na sua elaboração, pela simpatia, compreensão e amizade com que sempre nos atendeu.
- Ao Prof. Henrique Soares Koehler, pelo valioso auxílio à análise estatística deste estudo, bem como pelo apoio e incentivo que muito nos ajudou.
- Aos Drs. Luiz Carlos Piotto, Marta Francisca de Fátima Fragoso e João Vicente Vítola, pelo incansável auxílio na coleta de dados.
- A Dra. Helena Aguiar P. Homem de Mello de Souza, farmacêutica e bioquímica do Setor de Bacteriologia, pelo seu apoio.
- Ao Dr. Ricardo Pasquini, pelo exemplo de dedicação e competência e pelo apoio nos primeiros momentos deste trabalho.
- À Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, especialmente aos responsáveis pela busca ativa, pelo incentivo e auxílio na identificação dos pacientes.
- Aos colegas do Curso de Mestrado, pelo companheirismo e incentivo.
- Ao Prof. Edilberto Possamai, pelo trabalho de digitação e pelo apoio.

## SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS .....	iv
RESUMO .....	v
ABSTRACT .....	vii
INTRODUÇÃO .....	1
REVISÃO DA LITERATURA .....	3
OBJETIVO .....	18
PACIENTES E MÉTODOS .....	19
1. Identificação dos Pacientes Com <i>Sepsis</i> .....	19
2. Critérios de Inclusão e Exclusão .....	20
3. Definição Operacional das Variáveis Estudadas .....	21
3.1. Hemoculturas .....	21
3.2. Uso Prévio de Antimicrobianos .....	22
3.3. Local de Aquisição da Infecção .....	22
3.4. Foco de Origem da Infecção .....	22
3.5. Choque Séptico .....	23
3.6. Evolução .....	23
3.7. Outras Variáveis .....	24
4. Tratamento Estatístico .....	24
RESULTADOS .....	25
DISCUSSÃO .....	33
CONCLUSÕES .....	48
ANEXOS .....	50
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	57

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1.	PATOFISIOLOGIA DAS COMPLICAÇÕES DA <i>SEPSIS</i> SEVERA. . . . .	5
FIGURA 2.	FOCOS DE ORIGEM DE INFECÇÃO NA <i>SEPSIS</i> . . . . .	40
FIGURA 3.	LETALIDADE NOS CASOS DE <i>SEPSIS</i> . . . . .	43
FIGURA 4.	RELAÇÃO LETALIDADE X TEMPO DE INTERNAMENTO. . . . .	45
FIGURA 5.	RELAÇÃO TEMPO DE INTERNAMENTO X TIPO DE <i>SEPSIS</i> . . . . .	46

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1.	PROPOSTA PARA TERMINOLOGIA . . . . .	7
TABELA 2.	DEFINIÇÃO DE <i>SEPSIS</i> E FALÊNCIA DE ÓRGÃOS . . . . .	9
TABELA 3.	PROPORÇÃO DE HEMOCULTURAS POSITIVAS EM 178 CASOS DE ENDOCARDITE ESTREPTOCÓCICA . . . . .	12
TABELA 4.	FATORES RELACIONADOS À COLHEITA DE SANGUE PARA CULTURA. . . . .	15
TABELA 5.	FREQÜÊNCIA DE BACTÉRIAS NA <i>SEPSIS</i> . . . . .	26
TABELA 6.	DOENÇAS DE BASE ASSOCIADAS À <i>SEPSIS</i> . . . . .	27
TABELA 7.	FOCOS DE ORIGEM DE INFECÇÃO NA <i>SEPSIS</i> . . . . .	29
TABELA 8.	LETALIDADE NA <i>SEPSIS</i> . . . . .	30
TABELA 9.	RELAÇÃO LETALIDADE X TEMPO DE INTERNAMENTO. . . . .	31
TABELA 10.	TEMPO DE INTERNAMENTO NA <i>SEPSIS</i> HOSPITALAR (SH) E NA <i>SEPSIS</i> COMUNITÁRIA (SC). . . . .	31
TABELA 11.	FREQÜÊNCIA DAS VARIÁVEIS CLÍNICO-LABORATORIAIS. . . . .	32



## RESUMO

Esta dissertação teve por objetivo o estudo da relação existente entre as variáveis clínicas identificadas em pacientes com *sepsis* e a positividade das hemoculturas. Foram estudados 47 pacientes portadores de *sepsis*, de forma prospectiva, no período de abril a dezembro de 1989, em hospital universitário de 560 leitos ativos. Foram excluídos deste estudo os pacientes com idade inferior a 14 anos, bem como os portadores de doenças tais como: neoplasias, síndrome de imunodeficiência adquirida, anemia aplástica e portadores de órgãos transplantados. A idade variou de 14 a 97 anos e sua distribuição foi semelhante nas várias faixas etárias, com predomínio da faixa de 60 anos para cima (31,9%). As hemoculturas foram positivas em 42,6% dos pacientes, tendo ocorrido o isolamento de microorganismos gram-negativos em 9 casos e gram-positivos em 11 casos. Os agentes mais freqüentemente isolados foram *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*. Com freqüência, houve outras doenças associadas à *sepsis*, mais precisamente, em 74,5% dos casos. Dentre essas, o diabetes melito, a doença pulmonar obstrutiva crônica e a alteração mental relacionaram-se de forma significativa com os resultados das hemoculturas. As seguintes variáveis foram analisadas quanto a uma possível relação com a positividade das hemoculturas: uso de antimicrobianos previamente à colheita de hemoculturas, choque séptico, focos de origem de infecção, idade, sexo, hipertermia, hipotermia, letalidade, hipoxemia, alcalose respiratória, acidose metabólica, insuficiência renal aguda, colestase hepática,

trombocitopenia, outras alterações da coagulação, número de leucócitos, número de bastões, *sepsis* hospitalar e comunitária, bactérias gram-negativas e gram-positivas, não se encontrou relação estatística significativa entre elas. A *sepsis* foi comunitária em 78,7% dos casos, e hospitalar em 21,3%. Os focos de origem de infecção mais freqüentes foram o pulmonar e o de pele, com 40,4% e 17%, respectivamente. O choque séptico ocorreu em 26 pacientes (55,3%); a mortalidade global foi de 56,5%, tendo-se observado relação estatística significativa do choque séptico e a alteração mental com uma letalidade maior. Esta relacionou-se de forma significativa com o tempo de internamento, tendo ocorrido 80,8% dos óbitos nos primeiros 15 dias. A freqüência de apresentação das variáveis clínicas e laboratoriais utilizadas para o diagnóstico de *sepsis* no início do estudo foi concordante com a descrita na literatura. Freqüência de leucócitos acima de  $10.000/\text{mm}^3$  ocorreu em 55,3% dos casos; de bastões acima de  $7\%/\text{mm}^3$ , em 97,7%; e leucopenia, em 10,6% da amostra. Em 34% dos pacientes, o número de leucócitos foi normal. Concluiu-se que a freqüência com que ocorreram hemoculturas positivas foi compatível com a descrita na literatura e que a demonstração da participação de variáveis clínicas, como o diabetes melito, a doença pulmonar obstrutiva crônica e a alteração mental, na determinação da positividade das hemoculturas, suscita a realização de novas pesquisas em populações maiores, para a sua confirmação e melhor entendimento. Este trabalho alerta para a existência de outros fatores, que não os exclusivamente laboratoriais, na determinação dos resultados das hemoculturas.

## ABSTRACT

The objective of this dissertation was to study the relation between the clinic factors which are present in septic patients and the blood culture positivity. We studied 47 patients with sepsis, in a prospective way, between April and December 1989, in a university hospital with 560 active beds. Patients with less than 14 years old, with neoplastic diseases, acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), aplastic anemia and transplanted were excluded. Age varied from 14 to 97 years old, with a high number of more than 60 years old patients (31,9%). Blood culture positivity was 42,6%; in 9 cases Gram-negative and in 11 cases Gram-positive organisms were isolated. The most frequent agents were *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. Underlying diseases were often associated with sepsis; they happened in 74,5% of all patients. Diabetes, chronic obstructive lung disease and altered mental status got a significant relation with blood cultures results. The following clinic factors were analysed and no significant relation was found with blood culture positivity: use of antibiotic therapy before blood cultures had been taken, septic shock, sources of infection, age, sex, hyperthermia, hypothermia, mortality, hypoxemia, respiratory alkalosis, metabolic acidosis, early renal failure, hepatic cholestase, thrombocytopenia, other coagulation abnormalities, white blood cell count, immature neutrophil count (%), nosocomial sepsis, community sepsis, Gram-negative and Gram-positive organisms. Community sepsis occurred in 78,7% of all patients, and nosocomial sepsis in 21,3%. Respiratory tract and skin were the most frequent sites of origin, with 40,4% and 17%, respectively. Septic shock happened in 26

patients (55,3%); the global mortality was 56,5%, and significant relation between septic shock and high mortality was demonstrated. The same occurred with altered mental status. The mortality got a significant relation with internment time: 80,8% of all deaths happened during the first 15 days of the internment. The clinic and laboratory factors that we used to diagnose sepsis were similar in frequency to those found in literature. White blood cells count over  $10.000/\text{mm}^3$  occurred in 55,3% of all cases, immature neutrophil count over  $7\%/\text{mm}^3$  appeared in 97,7%, and white blood cells count was less than  $5.000/\text{mm}^3$  in 10,6%. In 34% of all patients the white blood cells count was normal. We concluded that the frequency of positive blood cultures was similar to that known in medical literature and that the demonstration of clinic factors influence, as diabetes, chronic obstructive lung disease and altered mental status, about the blood culture positivity, determines new researches with bigger population, with the objective to confirm and understand our results in a better way. Finally, these results call attention to the influence of other factors about blood culture positivity besides the exclusively laboratory factors.

## INTRODUÇÃO

A *sepsis* encontra-se entre as doenças que mais preocupam os médicos<sup>7,9,10</sup>. Esse fato é justificável pela frequência com que ela ocorre e, especialmente, pelo seu curso grave, provocando alta letalidade. Ela representa não apenas uma infecção, mas uma doença que evolui com respostas de grande magnitude por parte de seu hospedeiro. Estas, associadas aos efeitos deletérios ao organismo, próprios da infecção, evoluem, na maioria dos casos, com complicações graves, tais como choque séptico, disfunção de órgãos e até mesmo com a falência de um ou mais órgãos<sup>12, 13, 36, 53</sup>.

Nos Estados Unidos, estima-se a existência de 200 a 300 mil novos casos todos os anos, apresentando uma alta letalidade, algo ao redor de 75 a 100 mil óbitos anuais. A complexidade da doença, que determina habitualmente internamentos mais longos e uso de terapias mais honerosas, tem determinado um gasto suplementar de 280 a 860 milhões de dólares ao ano, conforme levantamento realizado nesse país<sup>23</sup>. A nossa preocupação, na verdade, transcende a relacionada aos gastos, ainda que estes não possam ser minimizados; ela refere-se às dificuldades diagnósticas e às suas conseqüências. Temos notado que, muitas vezes, o diagnóstico se faz apenas no momento da ocorrência de uma complicação (por exemplo, no choque séptico) ou no momento em que se obtêm hemoculturas positivas<sup>50, 60, 64</sup>, o que, certamente, concorre para menores índices de êxito no tratamento<sup>11, 37</sup>.

As hemoculturas nem sempre são positivas, uma vez que as bacteriemias podem ser transitórias, intermitentes ou contínuas<sup>3</sup>. Se elas, eventualmente, não nos

auxiliam nos primeiros momentos em que se faz o diagnóstico de *sepsis*, sua importância é inquestionável quando obtemos, através delas, o microorganismo causal e a sua susceptibilidade aos antimicrobianos<sup>76</sup>. Nesse instante, poder-se-á não apenas confirmar o diagnóstico de *sepsis*, mas também conferir se a medicação utilizada é adequada para o tratamento do caso em questão<sup>31</sup>. Relatos de B. E. KREGGER *et al.*<sup>41</sup> nos mostram que o uso adequado de antimicrobianos diminui em 50% o número de óbitos<sup>74</sup>, mesmo nos pacientes que tenham evoluído com choque séptico. Concluímos, então, que, através do resultado positivo das hemoculturas, podemos interferir diretamente na letalidade de muitos casos, diminuindo-a. Esse é o objetivo maior de todos os que tratam da infecção aqui estudada.

Existem muitos estudos, na literatura médica, sobre as variáveis que interferem na positividade das hemoculturas; no entanto, poucos são os que analisaram a influência das variáveis clínicas; a grande maioria se refere à análise de detalhes exclusivamente laboratoriais, tais como: número de amostras, volume de sangue e, especialmente, meios de culturas<sup>56, 58, 84, 85</sup>. Em relação às variáveis clínicas, observamos que ao menos duas delas foram estudadas: choque séptico e uso de antimicrobianos previamente à colheita do sangue para as hemoculturas. Se, em relação à primeira, encontramos apenas um estudo que a analisou frente às hemoculturas<sup>8</sup>, quanto ao uso prévio de antimicrobianos verificamos vários estudos, a maioria realizada em pacientes portadores de endocardite (infecção que, com muita frequência, apresenta-se com bacteriemia contínua)<sup>3, 38, 42, 82</sup>.

O propósito deste estudo foi o de analisar as variáveis clínicas (e aqui entendemos também aquelas que necessitam de confirmação laboratorial, tais como: hipoxemia, alcalose respiratória, acidose metabólica, trombocitopenia, outras alterações da coagulação, insuficiência renal aguda e colestase hepática) e suas relações com a positividade das hemoculturas.

## REVISÃO DA LITERATURA

O estudo de H.L. DuPONT e W. SPINK<sup>26</sup> mostrou aumento da incidência de *sepsis*, de 4,9 por mil internações em 1958, para 8,1 por mil em 1966. KREGGER *et al.*<sup>40</sup> também encontraram aumento da incidência de *sepsis* de 7,06 por mil internações em 1965, para 12,75 por mil em 1974; ambos os trabalhos estudaram apenas a incidência da *sepsis* por bactérias gram-negativas. O trabalho de J. E. McGOWAN Jr., M. W. BARNES e M. FINLAND<sup>50</sup> descreveu aumento progressivo de *sepsis* nosocomial no período de 1935 a 1972, variando de 4,6 por mil admissões hospitalares em 1935, para 13,4 por mil em 1972; em estudo que considerou vários centros médicos nos Estados Unidos, D. G. MAKI<sup>46</sup> encontrou incidência de *sepsis* nosocomial variando de 1 a 14 pacientes por mil internações. Essa incidência resultou num total aproximado de 194 mil casos de *sepsis* nosocomial ao ano, segundo R. E. DIXON<sup>23</sup>. Conforme os Centros de Controle de Doenças de Atlanta (CDCs)<sup>20</sup>, nos Estados Unidos, houve um crescimento na freqüência de *sepsis* da ordem de 139% no período de 1979 a 1987, ou seja de, 164 mil para 425 mil pacientes ao ano, com base em estudo realizado em prontuários médicos. Quanto às possíveis causas dessa maior freqüência de *sepsis*, H. L. DuPONT e W. SPINK<sup>26</sup> citam o aumento do número de pacientes idosos debilitados com doenças neoplásicas, cirrose hepática, diabetes melito e outras condições, em que houve comprometimento dos mecanismos de defesa orgânica; J. M. LUCE<sup>42</sup> descreveu as mesmas condições acima e acrescentou o uso de drogas (especialmente o uso de corticosteróides e imunossupressores) bem como procedimentos de manipulação de cateter vesical, intravascular, e outros. Segundo F. J. ROBERTS, I. W. GEERE e A.

COLDMAN<sup>64</sup>, a associação freqüente da *sepsis* com outras doenças de base resulta em maior gravidade do quadro. GAZAL *et al.*<sup>30</sup> relataram, em seu estudo, que 86% de todo o grupo apresentavam mais de um diagnóstico de doença de base.

O estudo de J. J. ZIMMERMAN e T. V. RINGER<sup>92</sup> assinala a importância da resposta inflamatória do hospedeiro à infecção que, associada aos efeitos causados pela própria infecção, determina evolução com várias complicações, tais como: choque, insuficiência de múltiplos órgãos e até morte. Em estudo realizado em 210 pacientes, J. MARSHALL e D. SWEENEY<sup>47</sup>, numa publicação de 1990, descreveram conclusões semelhantes às do estudo citado acima. Nos trabalhos de W. C. SHOEMAKER, P. L. APPEL e H. B. KRAM<sup>71</sup> e TRAN *et al.*<sup>81</sup> também encontramos relação íntima entre a *sepsis* e a falência de órgãos. Os mecanismos fisiopatológicos que envolvem o desenvolvimento da *sepsis* estão a cada dia mais elucidados, e o trabalho de YOUNG *et al.*<sup>91</sup> demonstra-os com clareza; os componentes da parede celular dos microorganismos podem ser o ponto inicial desencadeador da síndrome séptica, tanto em experimentos com seres humanos como com animais. Esses componentes, segundo os autores acima, incluem as endotoxinas, nos microorganismos gram-negativos, os peptidoglicans, nos microorganismos gram-positivos, e os polissacarídeos das paredes celulares. Embora algum dano sistêmico, durante a síndrome séptica, resulte da presença de microorganismos viáveis, grande parte dele é secundária à presença de mediadores desencadeadores, muitos dos quais, paradoxalmente, fazem parte dos mecanismos de defesa local do hospedeiro. Quando ativados pela presença dos microorganismos na corrente sangüínea ou por seus produtos, esses mediadores podem tornar-se contraprodutivos para o hospedeiro, exacerbando substancialmente o dano sistêmico<sup>25, 27, 32, 48, 49, 73, 92</sup> (Figura 1).



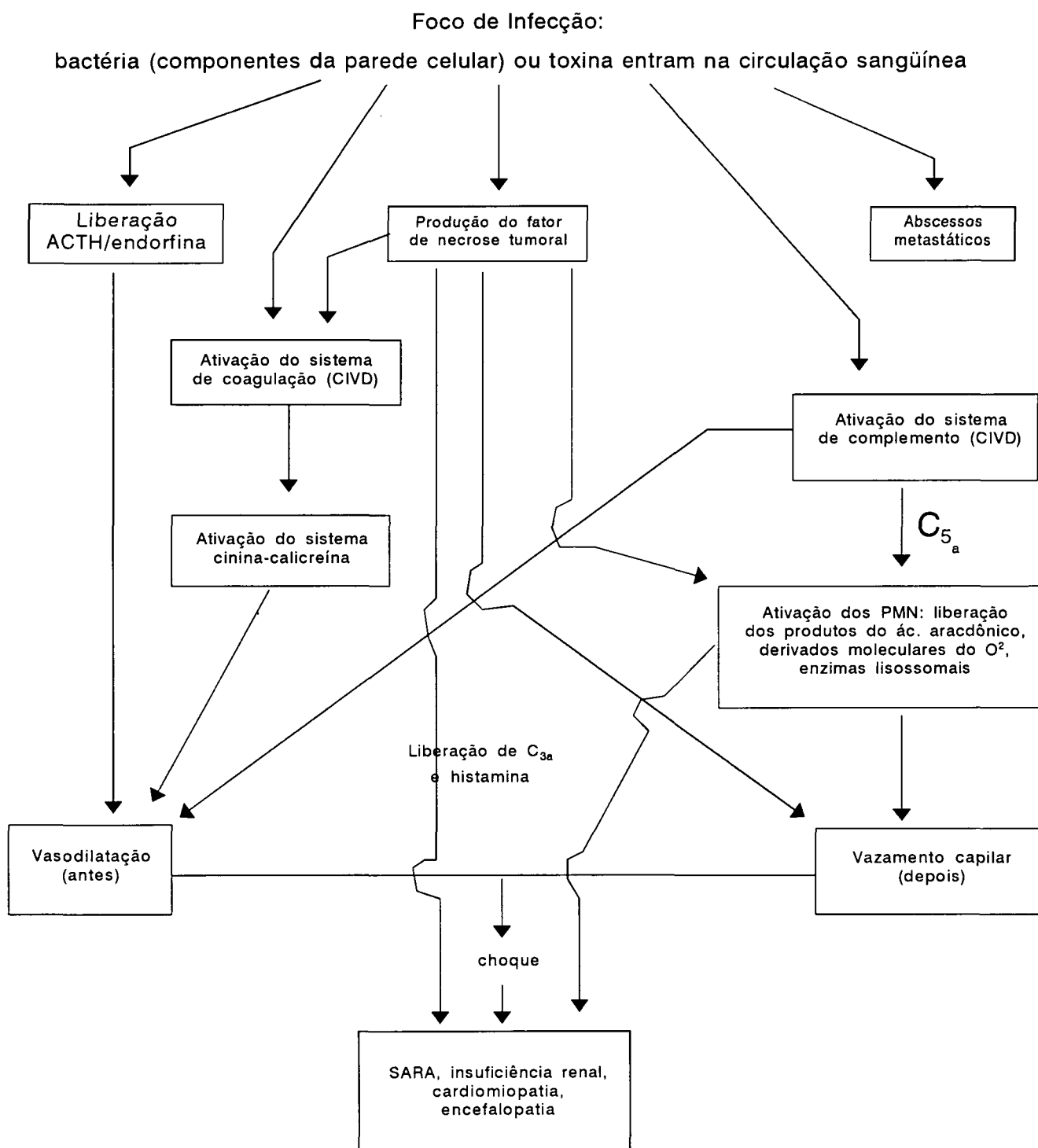


FIGURA 1. PATOFISIOLOGIA DAS COMPLICAÇÕES DA SEPSIS SEVERA.

ACTH = hormônio adrenocorticotrófico; CIVD = coagulação intravascular disseminada; PMN = leucócitos polimorfonucleares; e SARA = síndrome da angústia respiratória aguda

Fonte: J.N. SHEAGREN, adaptado por YOUNG *et al.*<sup>91</sup>

O choque séptico é considerado como uma das complicações mais temíveis. P. NOONE, R. L. ABEYSUNDERE e J. M. BRADLEY<sup>54</sup> encontraram-no em 34% dos pacientes estudados; H. AUBE, C. MILAN e B. BLETTERY<sup>4</sup>, em 25% dos pacientes, B. E. KREGER, D. E. CRAVEN e W. R. McCABE<sup>41</sup>, em 44% dos pacientes, e KNAUS *et al.*<sup>39</sup>, em 58% dos pacientes; todos o relacionaram, de forma significativa, com índice maior de mortalidade, ou seja, 44%, 30%, 47% e 64%, respectivamente. O trabalho de B. E. KREGER, D. E. CRAVEN e W. R. McCABE<sup>41</sup> foi um dos que mostraram essa correlação com letalidade maior de forma mais enfática: 47% de mortalidade para pacientes com choque, em oposição a apenas 7% de mortalidade para os que não apresentaram tal complicação. O tópico **letalidade** tem merecido atenção de muitos estudiosos, o que é fácil de ser compreendido, uma vez que, conforme informações dos CDCs<sup>20</sup>, a *sepsis* foi a 13ª causa de óbito nos Estados Unidos no ano de 1987; WEINSTEIN *et al.*<sup>87</sup> encontraram uma mortalidade global de 48%, índice que traduz a média citada pela maioria dos autores<sup>30, 55, 68, 80</sup>.

Segundo YOUNG *et al.*<sup>91</sup>, o reconhecimento precoce dos sinais e dos sintomas permanece como chave do sucesso no manejo do paciente séptico; B. E. KREGER, D. E. CRAVEN e W. R. McCABE<sup>41</sup>, em revisão de *sepsis* por bactérias gram-negativas, constataram que a antibioticoterapia precoce reduziu a mortalidade e a frequência de choque séptico em aproximadamente 50%. Portanto, o pronto reconhecimento da *sepsis* é essencial para a obtenção de maiores índices de cura dos pacientes. Conforme estudo de R. C. BONE<sup>10</sup>, as várias manifestações clínicas e laboratoriais da *sepsis* têm determinado alguma dificuldade no seu diagnóstico, com o conseqüente retardo no seu manejo de forma mais adequada; ele refere também que uma definição precisa dessas manifestações e de termos correlatos, bem como a relação desse estado clínico com testes laboratoriais padronizados (por exemplo, as hemoculturas positivas) não têm sido claramente delineadas<sup>83</sup>.

Assim, ele sentiu a necessidade de se padronizar a terminologia para uma comunicação melhor entre os pesquisadores. Sugeriu, pois, as definições constantes na Tabela 1.

**TABELA 1. PROPOSTA PARA TERMINOLOGIA**

Termo	Definição
Bacteriemia	Hemocultura positiva
Septicemia	Termo antigo, que tende a desaparecer
Sepsis	Evidência clínica de infecção: taquipnéia (FR > 20 mrpm; se ventilação mecânica: > 10L/minuto) taquicardia (FC > 90 bpm) hipertermia ou hipotermia (temperatura retal > 38°C ou < 35,5°C)
Síndrome séptica	Sepsis, mais evidência de alteração da perfusão de órgãos, incluindo um ou mais dos seguintes: alteração mental aguda $P_aO_2/FIO_2 \leq 280$ (sem outra doença cardíaca ou pulmonar como causa) aumento do lactato oligúria (volume urinário < 0,5 ml/kg do peso no mínimo por 1 hora, em paciente com sonda vesical)
Choque séptico	Síndrome séptica com hipotensão responsiva à infusão de líquido endovenoso ou intervenção farmacológica (PA sistólica < 90 mmHg ou diminuição na pressão arterial média > 40 mmHg da pressão básica de paciente hipertenso)
Choque séptico refratário ou não responsivo	Síndrome séptica com hipotensão que permaneça por mais de 1 hora e que não responda à infusão de líquido endovenoso (equivalente a 500 ml de solução salina em 30 minutos) ou uso de vasopressores, por exemplo: dopamina > 10 µg/kg minuto).

Fonte: R.C. BONE<sup>10</sup>  
(Adaptado pelo autor).

Em agosto de 1991, realizou-se a Conferência para um Consenso na Definição de Sepsis e Falência de Órgãos, com vistas a instituir-se um guia para o uso de terapias inovadoras na sepsis, promovida pelo *American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine*<sup>13</sup>; nessa conferência, houve a definição dos termos, conforme proposto por R. C. BONE<sup>10</sup>, com poucas mudanças em relação ao originalmente sugerido por ele (Tabela 2).

**TABELA 2. DEFINIÇÃO DE SEPSIS E FALÊNCIA DE ÓRGÃOS**

---

Infecção:	fenômeno microbiano caracterizado por uma resposta inflamatória à presença de microorganismos ou à invasão de tecidos normalmente estéreis por estes organismos.
Bacteriemia:	presença de bactéria viável no sangue.
Síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS):	resposta inflamatória sistêmica a uma variedade de insultos clínicos severos. A resposta é manifestada por duas ou mais das seguintes condições: temperatura > 38°C ou < 36°C frequência cardíaca > 90 bpm frequência respiratória > 20 mrpm ou $P_aCO_2 < 32$ mmHg leucócitos > 12.000 ou < 4.000 ou bastonetes > 10%.
Sepsis:	resposta inflamatória sistêmica à infecção. A resposta inflamatória sistêmica é manifestada por duas ou mais das condições descritas na SRIS.
Sepsis severa:	sepsis associada à disfunção orgânica, hipoperfusão ou hipotensão. Hipoperfusão pode incluir, entre outras, oligúria, acidose láctica ou alteração mental.
Choque séptico:	sepsis com hipotensão apesar de adequada ressuscitação com líquidos, acompanhada de anormalidade de perfusão que pode incluir, entre outras, oligúria, acidose láctica ou alteração mental. Pacientes em uso de agentes inotrópicos ou vasopressores podem não mais estar com hipotensão no momento em que as anormalidades de perfusão são aferidas.
Hipotensão:	uma pressão arterial sistólica < 90 mmHg ou uma redução de 40 mmHg da pressão arterial sistólica de base na ausência de outras causas para a hipotensão.
Síndrome de disfunção de múltiplos órgãos:	presença de função orgânica alterada em paciente agudamente doente no qual a homeostasia não pode ser mantida sem intervenção.

---

Fonte: BONE *et al.*<sup>13</sup>

O resultado imediato dessa conferência, espera-se, será o uso padronizado da terminologia, o que favorecerá uma análise comparativa melhor entre os trabalhos de pesquisa. Antes desse encontro, via-se uma variedade grande não apenas dos termos,

mas das características clínico-laboratoriais que os definiam. Estudo de WASHINGTON *et al.*<sup>83</sup> demonstrou que, entre 67 centros médicos pesquisados em vários países, a maioria definiu *sepsis* de forma variável e exclusivamente laboratorial, isto é, considerou apenas as hemoculturas positivas para o diagnóstico. Um bom número de autores, como J. E. McGOWAN Jr., M. W. BARNES e M. FINLAND<sup>50</sup>, KREGGER *et al.*<sup>40</sup> e WEINSTEIN *et al.*<sup>86</sup>, definiu as suas populações para estudo com base na presença de quadro clínico compatível com a *sepsis* e na presença obrigatória de hemoculturas positivas<sup>15, 44, 60, 64</sup>; outros, como BONE *et al.*<sup>8</sup>, J. MARSHALL e D. SWEENEY<sup>47</sup> e W. J. MILESKI<sup>52</sup>, acompanharam a tendência atual de considerar, para o diagnóstico de *sepsis*, o quadro clínico compatível e a presença ou não de hemoculturas positivas. Isto é, as hemoculturas positivas não são obrigatórias para o diagnóstico de *sepsis*, conforme os últimos autores<sup>42, 55, 79 89</sup>. Do ponto de vista econômico, uma definição mais minuciosa da *sepsis* permitirá uma escolha melhor da população-alvo para novas terapias, como, por exemplo, o uso de anticorpos monoclonais para *sepsis* por bactérias gram-negativas. Segundo SHULMAN *et al.*<sup>70</sup>, dependendo do rigor diagnóstico, os gastos para sua realização poderão variar de 1,3 a 2,3 bilhões de dólares ao ano. Esses valores não incluem os gastos calculados por R. E. DIXON<sup>23</sup>, de 280 a 860 milhões de dólares ao ano para o tratamento convencional dos pacientes com *sepsis*. Evidencia-se, pelos fatos citados, que tanto o diagnóstico precoce como o definido com clareza permitirão maior sobrevida e menores gastos.

O rápido isolamento dos microorganismos causadores da *sepsis*, através das hemoculturas, e a determinação de sua susceptibilidade aos agentes antimicrobianos, segundo J. A. WASHINGTON II e D. M. ILSTRUP<sup>85</sup>, são essenciais no cuidado com o paciente séptico. No entanto, sabe-se que, na maioria dos pacientes, não se obtém o isolamento dos microorganismos<sup>7, 10, 14, 79</sup>. Em estudos clínicos tem-se encontrado a positividade das hemoculturas ao redor de 40%<sup>62</sup>, BONE *et al.*<sup>9</sup> encontraram em seu

trabalho 45% de positividade. Segundo M. D. ARONSON e D. H. BOR<sup>3</sup>, a presença de duas ou mais hemoculturas positivas geralmente consiste no teste laboratorial padrão-ouro para o diagnóstico de *sepsis*. Por outro lado, uma amostra positiva isolada não define a série como positiva; neste caso, há a necessidade de interpretá-la no contexto clínico e no de outros dados laboratoriais. São vários os motivos apresentados como explicação da baixa positividade das hemoculturas; entre eles, dois parecem de maior relevância: a presença não contínua dos microorganismos na corrente sanguínea e a baixa magnitude das bacteriemias; J. A. WASHINGTON II e D. M. ILSTRUP<sup>85</sup> descrevem as bacteriemias como transitórias, intermitentes ou contínuas. As bacteriemias transitórias ocorreriam com a manipulação ou cirurgia de tecidos infectados e com a instrumentação de superfície de mucosas colonizadas; a bacteriemia intermitente seria caracteristicamente associada com abscessos não drenados e ocorreria precocemente no curso de uma variedade de infecções sistêmicas ou localizadas; bacteriemia contínua seria característica de infecção intravascular e, particularmente, de endocardite bacteriana.

Estudo de KREGGER *et al.*<sup>40</sup> encontrou baixa magnitude em 73% dos 77 pacientes estudados, isto é, 56 pacientes apresentaram-se com hemoculturas contendo menos de 10 bactérias gram-negativas por mililitro de sangue; apenas 10% da amostra apresentaram-se com mais de 100 bactérias por mililitro. Trabalho de WERNER *et al.*<sup>88</sup>, publicado em 1967, já relatava achados similares aos acima; mais da metade das hemoculturas dos pacientes com endocardite por estreptococo e dos por estafilococo continha de 1 a 30 bactérias por mililitro de sangue, e apenas 17% e 12%, respectivamente, continham mais de 100 bactérias por mililitro. Outros fatores podem ainda interferir na positividade das hemoculturas, tais como: anticorpos, sistema de complemento, fagócitos e agentes antimicrobianos; os três primeiros constituem-se nos componentes com propriedades antimicrobianas do próprio sangue<sup>21, 66, 84, 85</sup>.

Conforme WERNER *et al.*<sup>88</sup>, o uso de antimicrobianos até duas semanas antes da colheita de hemoculturas interfere na sua positividade de forma estatisticamente significativa (Tabela 3). Outros estudos procuraram, também, analisar a possível interferência dos antimicrobianos no isolamento de microorganismos nas hemoculturas<sup>37, 42 57, 82</sup>, embora J. R. HAMPTON e M. J. G. HARRISON<sup>33</sup>, em estudo de 71 pacientes, não encontrassem relação estatística significativa, a maioria dos estudos obteve resultados semelhantes aos encontrados por WERNER *et al.*<sup>88</sup>.

**TABELA 3. PROPORÇÃO DE HEMOCULTURAS POSITIVAS EM 178 CASOS DE ENDOCARDITE ESTREPTOCÓCICA**

	nº casos	nº de hemoculturas obtidas	nº de homoculturas positivas	% positividade
Sem uso de antimicrobianos no período de duas semanas antes das hemoculturas	129	487	472	97*
Uso de antimicrobianos no período de duas semanas antes das hemoculturas	49	209	191	91*
Total	178	696	663	95

\*  $P < 0,02$  PELA ANÁLISE DO  $K^2$

Fonte: WERNER *et al.*<sup>88</sup>

Medidas que se contraponham à ação antimicrobiana determinada pelos fatores intrínsecos do sangue, bem como à conseqüente presença de antimicrobianos, segundo J. A. WASHINGTON II e D. M. ILSTRUP<sup>85</sup>, têm sido variadas e controversas; a diluição, o uso de polianetolsulfonato de sódio (0,025%) e a lise-concentração claramente inibem



ou tornam inativas as propriedades antimicrobianas ou componentes do sangue. No entanto, o valor do uso de resinas adsorventes de antimicrobianos<sup>38</sup> - por exemplo, penicilinase - parece dependente do sistema empregado para hemocultura<sup>21, 22, 58, 84</sup>. Análise de G. V. DOERN e N. M. GANTZ<sup>24</sup> conclui que o significado clínico das resinas adsorventes não está ainda estabelecido, porque a maioria dos estudos clínicos que avaliaram essa técnica foram prejudicados por não considerar determinadas variáveis, tais como o nível circulante dos antimicrobianos e sua relação com o momento de colheita das hemoculturas, e a velocidade com que os antimicrobianos são removidos após a obtenção do sangue. Em seu estudo, F. RODRIGUES e V. LORIAN<sup>65</sup> comentam que a neutralização dos antimicrobianos, através do uso de resinas ou sistemas similares, não tem sido efetiva quando o paciente está usando uma combinação de antimicrobianos ou um deles apenas com ação rapidamente bactericida.

O estudo multicêntrico internacional quanto à técnica de procedimento nas hemoculturas, conduzido por WASHINGTON *et al.*<sup>83</sup> e publicado em dezembro de 1992, demonstrou a rotina utilizada no cuidado com as hemoculturas em 67 centros médicos, a maioria hospitais de ensino, e que respondia por 58 mil leitos hospitalares ativos, sendo 19 hospitais na França, 3 na Alemanha, 7 na Itália, 1 no Japão, 6 em Singapura, 3 na Espanha, 4 na Suíça, 4 em Taiwan, 8 no Reino Unido e 12 nos Estados Unidos, tendo 43 deles pelo menos 700 leitos ativos. Esse estudo mostrou que todos os centros médicos americanos participantes recomendaram a colheita de duas hemoculturas por episódio séptico e que esses centros, com uma exceção, recomendaram um número máximo de hemoculturas a colher, enquanto recomendação similar foi menos comum na Europa e Ásia; o volume de sangue superior a 10 mililitros para cada amostra foi mais comum nos Estados Unidos que na Europa e Ásia (Tabela 4); o período de incubação foi de 7 dias na grande maioria, e a realização de subculturas de rotina foi incomum. Houve grande diversidade a respeito do sistema de cultura utilizado; a maioria utilizou

o meio convencional para hemocultura, associando, em alguns casos, o sistema *Isolator* para fungos; a maior parte dos participantes dividiu a amostra de sangue entre os meios para aeróbios e anaeróbios. Segundo os autores, a grande diversidade dos sistemas de cultura utilizados reflete a variedade dos disponíveis no mercado atualmente, e essa diversidade bem como a freqüente combinação de sistemas sugerem que nenhum sistema de cultura isolado é ótimo, e que a associação deles pode resultar em ação complementar.

**TABELA 4. FATORES RELACIONADOS À COLHEITA DE SANGUE PARA CULTURA.**

Itens	Estados Unidos	Europa <sup>a</sup>	Ásia
Recomendaram um número mínimo de hemoculturas por episódio séptico			
sim	12	34	10
não	-	10	1
se sim,			
2	11	10	2
3	1	18	8
≥ 4		4	
Recomendaram um número máximo de hemoculturas por episódio séptico			
sim	11	24	3
não	1	20	3
se sim,			
3	6	7	
4	3	3	1
5	1	7	
6	1	3	2
não especificado		1	
Coleta de sangue feita simultaneamente Coleta de sangue feita separadamente			
	6	5	-
	6	30	12
Volume por amostra			
3 ml		1	
5 ml		3	1
10 ml	4	31	10
15 ml	1	1	
20 ml	7	4	
30 ml		2	

<sup>a</sup> Alguns participantes não responderam todas as questões.

Fonte: WASHINGTON *et al.*<sup>83</sup>

A *American Society for Microbiology*<sup>21</sup>, emitiu normas em 1982, que recomendam a colheita de duas ou três amostras de sangue para hemoculturas em pacientes com suspeita de *sepsis* e um volume de 10 mililitros de sangue para cada amostra; orienta no sentido de que o intervalo entre uma amostra e outra seja igual a uma(1) hora, podendo esse intervalo ser menor em situações de emergência, em que é importante o início imediato da antibioticoterapia; destaca a importância do volume de sangue para cada amostra, como maior determinante isolado da capacidade de se identificar a presença de microorganismos nas hemoculturas, assim como WEINSTEIN *et al.*<sup>86</sup> recomendaram um volume mínimo de 10 mililitros e, se possível, 20 ou 30 mililitros por amostra. Tal orientação concorda com a maioria dos autores<sup>56, 58, 83, 84, 85</sup>.

O estudo já mencionado de WASHINGTON *et al.*<sup>83</sup>, que foi multicêntrico, envolvendo os Estados Unidos, países da Europa e Ásia, mostrou os dez mais freqüentes microorganismos isolados. *Staphylococcus aureus* e estafilococo não-produtor de coagulase foram os dois agentes mais comumente isolados nos centros americanos, enquanto *Escherichia coli* foi o mais freqüente entre os centros europeus e asiáticos.

O estudo de WEINSTEIN *et al.*<sup>86</sup> considerou, para a definição dos focos que originam a infecção da *sepsis*, a presença de cultura positiva ou a evidência clínica de infecção e, assim, encontrou os principais focos nas seguintes freqüências: trato genitourinário: 19%; trato respiratório: 17%; trato gastrointestinal: 15%; pele: 7%; de origem indeterminada: 31%, e relacionada a cateter intravascular: 3%. B. L. RAYNER e P. A. WILLCOX<sup>60</sup>, considerando foco de origem de infecção para *sepsis*, apenas quando houvesse isolamento do mesmo microorganismo na secreção e sangue, encontraram a seguinte freqüência: trato respiratório: 26,8%; trato urinário: 24,2%; trato gastrointestinal: 8,7%; pele: 7%; outros focos: 14,1%; e de origem indeterminada: 19,2%. Esse estudo considerou apenas casos de *sepsis* comunitária.

A *sepsis* pode ser comunitária ou nosocomial (hospitalar), dependendo do local de sua aquisição, fora do hospital ou dentro do hospital, respectivamente; KREGGER *et al.*<sup>40</sup>, em seu estudo, chamaram de *sepsis* **hospitalar** aquela ocorrida 5 dias após a internação, e de *sepsis* **comunitária** a acontecida antes desse tempo, a não ser que o episódio tivesse relação direta com algum procedimento efetuado após a internação. A maioria dos estudos, entretanto, considera as orientações dos CDCs<sup>19</sup>, que definem *sepsis* hospitalar como a adquirida 48 horas após a internação, salvo haja relação direta com algum procedimento efetuado antes dessas 48 horas<sup>4, 50, 60, 86</sup>. O Ministério da Saúde do Brasil emitiu a Portaria nº 930<sup>16</sup>, de 27 de agosto de 1992, pela qual definiu infecção nosocomial como toda manifestação clínica de infecção, que se apresente a partir de 72 horas após a admissão hospitalar, sendo igualmente considerados os casos infecciosos com menos de 72 horas, que tenham sido submetidos a procedimentos diagnósticos ou terapêuticos, associáveis aos processos infecciosos em questão.

## **OBJETIVO**

Analisar a relação existente entre as variáveis clínicas presentes nos pacientes com *sepsis* e a positividade das hemoculturas.

## **PACIENTES E MÉTODOS**

O Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, em Curitiba, é um estabelecimento universitário de 560 leitos, que serve como um centro de referência à região metropolitana e ao Estado. Está localizado em área urbana de 1,5 milhão de habitantes, com média de 20 mil internações ao ano. No período de estudo (abril a dezembro de 1989), todos os pacientes com suspeita clínica de *sepsis* foram avaliados para a sua inclusão no estudo.

### **1. Identificação dos Pacientes Com Sepsis**

Os pacientes foram localizados a partir da comunicação dos casos suspeitos efetuada pelos diferentes serviços do hospital, através de visitas ao serviço de emergência médica e à unidade de terapia intensiva. Nesses dois locais, acreditava-se encontrar a maior parte dos casos. Para assegurar uma comunicação melhor, foram tomadas as seguintes medidas:

Comunicação escrita aos médicos residentes, informando-os do início da pesquisa e sobre o local onde deveriam ser comunicados os casos (Anexo 1).

- Impressos, com a mesma orientação acima, foram afixados nas salas de referência de cada serviço, de maneira que pudessem ser vistos diariamente pelas equipes (Anexo 2).
  
- Reunião com os médicos residentes, com o objetivo de pleitear apoio e prestar esclarecimentos, incentivando-os a participarem da pesquisa.
  
- Procura do apoio da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar, especialmente dos responsáveis pela busca ativa, na comunicação dos casos.

## **2. Critérios de Inclusão e Exclusão**

Uma vez localizados os pacientes, foram admitidos os que preenchessem os critérios necessários mínimos para o diagnóstico de *sepsis* e que respeitassem os de exclusão (Anexo 3). Considerando o objetivo deste estudo, foi obrigatória a colheita de hemoculturas em todos os pacientes. Os critérios para o diagnóstico de *sepsis* foram estabelecidos com base nos trabalhos de R. C. BONE *et al.*<sup>8</sup> e PAIVA *et al.*<sup>55</sup>. Fizemos algumas pequenas mudanças, com o objetivo de torná-los mais didáticos, procurando, assim, facilitar tanto o seu reconhecimento, como o seu preenchimento. Cópia do Anexo 3 foi encaminhada a cada médico residente. Para o preenchimento do protocolo (Anexo 5), foram considerados os dados presentes nas primeiras 72 horas da instalação do quadro séptico.



### **3. Definição Operacional das Variáveis Estudadas**

#### **3.1. Hemoculturas**

Para todos os pacientes, foi obrigatória a colheita de hemoculturas, de preferência três amostras por indivíduo, com intervalo mínimo de 30 a 60 minutos de uma para outra. O meio de cultura utilizado para as hemoculturas foi o básico: caldo tríptico de soja, suplementado com 0,025% de polianetolsulfonato de sódio, vácuo e CO<sub>2</sub>. O volume de sangue obtido em cada série foi de 10 mililitros. Medidas de 5 mililitros foram inoculadas em um frasco de hemocultura de 45 mililitros, sendo 5 mililitros para cultivo de aeróbios e 5 mililitros para cultivo de anaeróbios.

A identificação dos microorganismos fez-se pela técnica microbiológica convencional. As hemoculturas foram analisadas pela bacterioscopia, pelo método gram, a qualquer momento em que houvesse alteração sugestiva de crescimento (presença de hemólise, turbidez ou gás).

Realizaram-se subculturas, rotineiramente, em meio ágar chocolate suplementado, após 24 horas de incubação. Esta foi, na maioria dos casos, de 7 dias, tendo se estendido para 14 dias nos casos de endocardite e naqueles que fizeram uso de antimicrobianos no momento da coleta do exame. Os frascos de cultura foram analisados macroscopicamente todos os dias. O teste de susceptibilidade aos antimicrobianos foi realizado através do método-padrão de difusão em disco. (No Anexo 4, vê-se modelo de orientação à colheita das hemoculturas.)

### **3.2. Uso Prévio de Antimicrobianos**

Foi considerado uso prévio de antimicrobianos o prazo de menos de vinte e quatro (24) horas de sua última dose, em relação ao momento de colheita da primeira amostra de hemocultura.

### **3.3. Local de Aquisição da Infecção**

Foram consideradas infecções hospitalares (nosocomiais) aquelas que não estavam presentes ou que não estavam em incubação no momento da internação. Nos casos cujo período de incubação fosse desconhecido, conforme definição do Ministério da Saúde (Portaria nº 930, de 27 de agosto de 1992)<sup>16</sup>, foi considerada infecção hospitalar aquela que se manifestasse após setenta e duas horas da internação.

### **3.4. Foco de Origem da Infecção**

A fonte de infecção foi considerada com base nos sinais clínicos de infecção e do isolamento do microorganismo. Quando este era isolado no material relacionado ao foco e também à hemocultura, obrigatoriamente deveria ser o mesmo. Foram considerados critérios exclusivamente clínicos, para a identificação do foco de origem, nos casos onde não se tivessem colhido culturas.

### 3.5. Choque Séptico

Considerou-se como choque séptico a ocorrência de pressão arterial sistêmica menor que 90 X 60 mmHg, em pacientes normotensos, ou diminuição de 50 mmHg na pressão sistólica ou diastólica, em pacientes hipertensos. Para ambos os casos, consideramos ainda necessária a não recuperação da pressão arterial nos níveis normais, após a infusão de 500 a 1.000 mililitros de solução fisiológica ou equivalente, decorrida uma (1) hora do início da hipotensão.

### 3.6. Evolução

Quanto à evolução do quadro, considerou-se:

- alta ou resolução da *sepsis*: quando o paciente tivesse evoluído para cura e recebido alta hospitalar, ou quando o paciente tivesse falecido em decorrência de sua doença de base, porém com resolução prévia do processo infeccioso;
- óbito: todos os óbitos que ocorreram foram considerados associados ou causados pela *sepsis*, a não ser que tivesse ocorrido outro evento letal, não associado com a *sepsis*, ou precipitado por ela, com evidência clínica da resolução do processo infeccioso.

### 3.7. Outras Variáveis

Foram consideradas, ainda, variáveis, para análise frente às hemoculturas, as seguintes: hipertermia, hipotermia, hipoxemia, alteração mental, alcalose respiratória, acidose metabólica, insuficiência renal aguda, colestase hepática e trombocitopenia. Os respectivos valores para as inclusões dessas variáveis estão definidos no Anexo 3. Além dessas, consideramos também, para a mesma análise, outras alterações da coagulação (coagulopatias que não a trombocitopenia isolada), número de leucócitos, número de bastões (%), bactérias gram-negativas e bactérias gram-positivas, idade, sexo e doenças de base associadas (doença crônica que o paciente apresentasse no momento de sua entrada no estudo.)

### 4. Tratamento Estatístico

Os dados das diferentes variáveis observadas foram agrupados, de acordo com um ou mais critérios, em tabelas de contingência. Para as tabelas de contingência geradas, foi testada, pelo teste de  $\chi^2$  (Qui-Quadrado) ao nível de 5% de probabilidade, a hipótese de independência entre os critérios de agrupamento, segundo R. G. D. STEEL e J. H. TORRIE<sup>78</sup>. Se os critérios de agrupamento são independentes, as freqüências de ocorrência de cada célula devem ser iguais; na ausência de independência, as freqüências de cada situação não são as mesmas, implicando interação dos critérios de classificação. As análises foram efetuadas utilizando-se o programa estatístico SPSS - *Statistical Package for the Social Sciences* - junto ao Centro de Computação Eletrônica da Universidade Federal do Paraná.

## RESULTADOS

O presente estudo aconteceu no período de abril a dezembro de 1989 (9 meses), tendo sido admitidos os 47 pacientes que preencheram os critérios preestabelecidos para a *sepsis*. Houve 27 pacientes (57,4%) do sexo masculino e 20 (42,6%) do sexo feminino. Quanto à idade, a sua distribuição deu-se de forma semelhante para aqueles que tinham de 14 a 29 anos (11 casos = 23,4%), de 30 a 45 anos (10 casos = 21,3%) e de 46 a 60 anos (11 casos = 23,4%), tendo-se observado maior concentração naqueles com idade superior a 60 anos (15 casos = 31,9%).

As hemoculturas foram positivas em 20 casos (42,6%), sendo que, em 3 (15%), houve 1 amostra positiva; em 5 (25%), 2 amostras positivas, e em 12 (60%), 3 amostras positivas. Não houve diferença significativa entre o número de casos determinados por bactérias gram-negativas ou gram-positivas. Em 9 deles, cresceram microorganismos gram-negativos e, em 11, gram-positivos. Os agentes mais freqüentemente isolados foram *Staphylococcus aureus*, em 7 casos (35%), e *Escherichia coli*, em 3 casos (15%); as demais bactérias isoladas tiveram 1 caso (5%) cada uma e foram as seguintes: *Pseudomonas* sp., *Haemophilus influenzae*, *Salmonella* sp., estreptococo do grupo *viridans*, estreptococo do grupo D, *Enterococcus* sp., estafilococo não produtor de coagulase, *Enterobacter* sp., *Citrobacter freundii* e *Acinetobacter lwoffii* (Tabela 5).

TABELA 5. FREQUÊNCIA DE BACTÉRIAS NA SEPSIS.

BACTÉRIAS	Nº DE CASOS	%
<b>GRAM-POSITIVAS</b>	11	55
<i>Staphylococcus aureus</i>	7	35
Estreptococo do grupo <i>viridans</i>	1	5
Estreptococo do grupo D	1	5
Estafilococo não-produtor de coagulase	1	5
<i>Enterococcus sp.</i>	1	5
<b>GRAM-NEGATIVAS</b>	9	45
<i>Escherichia coli</i>	3	15
<i>Pseudomonas sp.</i>	1	5
<i>Salmonella sp.</i>	1	5
<i>Enterobacter sp.</i>	1	5
<i>Citrobacter freundii</i>	1	5
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1	5
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	5
<b>TOTAL</b>	20	100

Comparados os resultados do grupo de 20 pacientes que faziam uso de antibióticos antes da colheita de hemoculturas, com os do grupo sem uso de antibióticos, observou-se que 12 (60%) dos que usavam o medicamento naquele momento apresentaram hemoculturas negativas. No entanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. Uma das complicações mais temidas e frequentes na *sepsis*, o choque séptico, ocorreu em 26 pacientes (55,3%). Não se observou interferência deste nos resultados das hemoculturas quando analisado

estatisticamente. Dos 26 casos com choque, 10 apresentaram hemoculturas positivas, e 16, hemoculturas negativas.

Com grande frequência, o paciente portador de *sepsis* apresentou-se com alguma doença associada, mais precisamente, isso ocorreu em 35 casos (74,5%), conforme Tabela 6. Na análise da possível correlação entre as doenças associadas e os resultados das hemoculturas, confirmou-se existir relação estatisticamente significativa com diabetes melito e doença pulmonar obstrutiva crônica. Dos 9 pacientes com diabetes melito, 7 (77,8%) apresentaram hemoculturas positivas ( $p < 0,05$ ). Com os portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica, observou-se relação significativa, mas inversa, de 10 pacientes, 9 (90%) apresentaram hemoculturas negativas, apenas 1 com resultado positivo ( $p < 0,05$ ). Com as demais doenças concomitantes não se observou relação estatística significativa. Dentre os pacientes com *sepsis* e diabetes melito observou-se que 5 (71,4%) apresentaram bactérias gram-negativas nas hemoculturas, e 2 (28,6%) apresentaram bactérias gram-positivas.

**TABELA 6. DOENÇAS DE BASE ASSOCIADAS À SEPSIS.**

DOENÇAS DE BASE	Nº DE CASOS	%
Cirroze hepática	4	8,5
Corticosteróides	3	6,4
Diabetes melito	9	19,1
Doença pulmonar obstrutiva crônica	10	21,3
Etilismo	7	14,9
Insuficiência cardíaca	6	12,8
Tabagismo	14	29,8
Outras	13	27,7
<b>TOTAL</b>	<b>35</b>	<b>74,5</b>

Na análise de outras variáveis que pudessem interferir na positividade das hemoculturas, observamos relação inversa significativa com a presença de alteração mental. Dos 32 casos com alteração mental na entrada do estudo, 22 (68,8%) apresentaram-se com hemoculturas negativas ( $p < 0,05$ ). Ainda que não se tenha demonstrado relação estatística significativa, quando estudado o comportamento das hemoculturas frente aos diferentes focos de origem de infecção nas *sepsis* dos pacientes dessa amostra, observou-se que a frequência de aparecimento de focos pulmonares e gastrintestinais foi de 73,7 % e 83,3 %, respectivamente, no grupo de hemoculturas negativas. Foi ainda estudado o comportamento das seguintes variáveis junto às hemoculturas: idade, sexo, hipertermia, hipotermia, letalidade, hipoxemia, alcalose respiratória, acidose metabólica, insuficiência renal aguda, colestase hepática, trombocitopenia, outras alterações da coagulação, número de leucócitos e número de bastões (%), *sepsis* hospitalar e comunitária, bactérias gram-negativas e bactérias gram-positivas; não foi encontrada relação estatisticamente significativa. As variáveis **insuficiência renal crônica, uso de tóxicos e imunossupressores** não foram avaliadas, uma vez que não houve, neste estudo, casos com essas características.

Dos 47 pacientes estudados, 37 (78,7%) eram portadores de *sepsis* comunitária, e 10 (21,3%), de *sepsis* nosocomial. Foi observado o comportamento das seguintes variáveis frente a esses dois tipos de *sepsis*: diabetes melito, cirrose hepática, insuficiência cardíaca, doença pulmonar obstrutiva crônica, uso de corticosteróides, etilismo, outras doenças de base, tabagismo, mortalidade, bactérias gram-negativas e gram-positivas; não foi constatada relação estatística significativa. Os diferentes focos de origem de infecção para a *sepsis*, encontrados nessa população estudada, apresentaram-se com as seguintes frequências: pulmonar: 19 casos (40,4%); de pele: 8 (17%); gastrintestinal: 6 (12,8%); urinário: 4 (8,5%); de cateter: 2 (4,3%); indeterminado: nenhum caso, e outros focos de origem: 8 (17%), conforme Tabela 7. Foram agrupados



como outros focos de origem as seguintes situações: endocárdio (5) e endométrio (3). Foi analisada a possível relação entre o choque séptico e os diferentes focos de infecção; no entanto, não houve relação estatística significativa. Apesar desse resultado, observou-se que 12 (63,2%) dos 19 pacientes com foco de origem pulmonar e 2 (100%) dos com origem no cateter apresentaram choque. Houve um (1) caso de infecção a partir de ferida cirúrgica que foi agrupado ao foco pele.

**TABELA 7. FOCOS DE ORIGEM DE INFECÇÃO NA SEPSIS.**

FOCOS DE ORIGEM	Nº DE CASOS	%
Cateter	2	4,3
Gastrintestinal	6	12,8
Pele	8	17
Pulmonar	19	40,4
Urinário	4	8,5
Outros	8	17
TOTAL	47	100

A letalidade global pôde ser avaliada em 46 pacientes, uma vez que um (1) paciente teve seu prontuário extraviado e, para esse item, não foi possível a confirmação de alta ou óbito. Ocorreram 26 óbitos (56,5%). Observou-se a existência de relação estatisticamente significativa entre a presença de choque e letalidade maior. Dos 26 pacientes que o apresentaram, 20 (77%) evoluíram para óbito ( $p < 0,01$ ). A mesma relação significativa também foi demonstrada na presença de alteração mental; de 31 casos com esta variável, 22 (71%) resultaram em óbito ( $p < 0,05$ ). Foi, ainda, estudado o comportamento das seguintes variáveis frente à letalidade: tabagismo, trombocitopenia,

acidose metabólica, insuficiência renal aguda, hipertermia, hipotermia, colestase hepática, *sepsis* hospitalar e comunitária, hipoxemia, bactérias gram-negativas e gram-positivas; não foi demonstrada relação estatística significativa. Na Tabela 8, pode-se observar a frequência de letalidade quanto às variáveis de bactérias gram-negativas e de bactéria gram-positivas, bem como quanto à *sepsis* hospitalar e comunitária.

**TABELA 8. LETALIDADE NA SEPSIS.**

LETALIDADE	ÓBITOS	Nº TOTAL DE CASOS	%
Global	26	46	56,5
<i>Sepsis</i> hospitalar	5	10	50
<i>Sepsis</i> comunitária	21	36	58,3
Bactérias gram-negativas	6	9	66,7
Bactérias gram-positivas	4	11	36,4

Estudou-se também a relação das variáveis de letalidade, *sepsis* hospitalar e comunitária quanto ao tempo de internamento, que variou de 1 a 60 dias. Houve relação estatisticamente significativa entre a letalidade e o tempo de internamento: 80,8% dos óbitos ocorreram nos primeiros 15 dias de internamento, ou seja, 21 do total de 26 óbitos ( $p < 0,01$ ). A letalidade nos diferentes períodos de internamento pode ser vista na Tabela 9. Quanto à variável local de aquisição da *sepsis* (nosocomial ou comunitária), observou-se também existir relação estatisticamente significativa com o tempo de internamento ( $p < 0,05$ ): 92,3% dos casos que tiveram alta ou óbito nos primeiros 15 dias foram portadores de *sepsis* comunitária, o que correspondem a 66,7% do total de casos comunitários de todo o estudo (24 de 36 casos), conforme Tabela 10.

**TABELA 9. RELAÇÃO LETALIDADE X TEMPO DE INTERNAMENTO.**

LETALIDADE x TEMPO DE INTERNAMENTO	ÓBITOS	Nº TOTAL DE CASOS	%
até 15 dias	21	26	80,8*
de 16 a 30 dias	3	8	37,5
de 31 a 45 dias	2	9	22,2
de 46 a 60 dias	0	3	0

\* p &lt; 0,01

A frequência de apresentação das variáveis clínicas e laboratoriais utilizadas para o diagnóstico de *sepsis* na entrada do estudo pode ser vista na Tabela 11. Faz-se necessário citar que as variáveis dependentes da confirmação laboratorial foram analisadas, considerando apenas o número de casos em que o exame foi colhido no tempo devido. Então, para hipoxemia, alcalose respiratória e acidose metabólica, foram considerados 44 casos; para colestase hepática, 37; para trombocitopenia, 42, e, para outras alterações da coagulação, 38 casos.

**TABELA 10. TEMPO DE INTERNAMENTO NA SEPSIS HOSPITALAR (SH) E NA SEPSIS COMUNITÁRIA (SC).**

TEMPO DE INTERNAMENTO	Nº TOTAL DE CASOS	SH(%)	SC(%)
até 15 dias	26	2(7,7)	24(92,3)*
de 16 a 30 dias	8	5(62,5)	3(37,5)
de 31 a 45 dias	9	2(22,2)	7(77,8)
de 46 a 60 dias	3	1(33,3)	2(66,7)

\* p &lt; 0,01

Por último, analisamos o comportamento dos leucócitos na população em estudo e encontramos leucócitos acima de  $10.000/\text{mm}^3$  em 55,3% dos casos, e bastões acima de  $7\%/\text{mm}^3$  em 97,7%. Leucopenia (número de leucócitos abaixo de  $5.000/\text{mm}^3$ ) foi demonstrada em 10,6% dos casos; em 34% da amostra os pacientes apresentaram-se com número normal de leucócitos.

**TABELA 11. FREQUÊNCIA DAS VARIÁVEIS CLÍNICO-LABORATORIAIS.**

VARIÁVEIS CLÍNICO-LABORATORIAIS	Nº DE CASOS	TOTAL DE CASOS	%
Taquicardia	42	(47)	89,4
Alcalose respiratória	38	(44)	86,4
Taquipnéia	40	(47)	85,1
Hipoxemia	37	(44)	84,1
Outras alterações da coagulação	31	(38)	81,6
Hipertermia	36	(47)	76,6
Alteração mental	32	(47)	68,1
Acidose metabólica	28	(44)	63,6
Trombocitopenia	25	(42)	59,5
Choque	26	(47)	55,3
Colestase hepática	16	(37)	43,2
Insuficiência renal aguda	17	(47)	36,2
Hipotermia	5	(47)	10,6

## DISCUSSÃO

A positividade das hemoculturas tem sido descrita por vários autores. Observamos uma variação muito grande entre os índices citados, desde os 47% encontrados por BONE *et al.*<sup>8</sup>, 72% nos estudos de KREGGER *et al.*<sup>40</sup>, indo até 99,3% apresentados por WEINSTEIN *et al.*<sup>86</sup>. Parece-nos evidente que a causa de resultados tão díspares se encontra na metodologia utilizada em cada estudo. No primeiro trabalho, a pesquisa foi prospectiva, e foram incluídos pacientes com diagnósticos de *sepsis* independentemente do resultado das hemoculturas. No segundo e terceiro casos, as metodologias empregadas foram de análises retrospectivas, isto é, partiram das hemoculturas positivas para a seleção dos pacientes, e os índices citados representam a frequência média ou máxima de positividade, entre 2 ou 3 amostras colhidas para cada paciente em estudo. Isso tem ocorrido na grande maioria dos estudos que analisam a sensibilidade das hemoculturas, conforme nos relatam M. D. ARONSON e D. H. BOR<sup>3</sup>, em seu trabalho sobre a sensibilidade e a especificidade desse exame. Esses autores ainda nos lembram que a bacteriemia habitualmente é contínua nas infecções intravasculares, como, por exemplo, na endocardite, tromboflebite séptica e aneurisma micótico; já nos casos de *sepsis* em geral, ela é intermitente, o que explica as dificuldades maiores para o isolamento dos microorganismos. A frequência de hemoculturas positivas em nosso trabalho assemelha-se à obtida por BONE *et al.*<sup>8</sup>. Essa semelhança também existiu na metodologia empregada em ambos os estudos. Obtivemos 42,6% de positividade em nossas hemoculturas, valor muito próximo dos 47% encontrados pelos autores acima. Ainda devemos considerar que a técnica de cultura

do sangue utilizada foi semelhante entre todos os trabalhos acima citados.

Com significativa frequência, ou seja, em 74,5% de toda população estudada, os pacientes apresentaram alguma doença de base associada. Este percentual está bem próximo da média descrita na literatura, que varia de 45% a 86%<sup>18, 30, 55</sup>. Foi analisada a possível relação entre as hemoculturas e as várias doenças de base, tendo-se observado existir tal relação, de forma estatisticamente significativa, com diabetes melito e doença pulmonar obstrutiva crônica. Com a primeira, demonstrou-se que, em 77,8% dos casos, ocorreram hemoculturas positivas. Na procura de uma explicação para o achado, cremos que a razão seja a existência de algum comprometimento das defesas imunológicas dos pacientes diabéticos. MacCUIISH *et al.*<sup>43</sup> demonstraram existir uma diminuição da ação dos linfócitos T e B nos pacientes diabéticos, ainda que não haja diminuição em seu número. Comentam que há possibilidade de existir fatores inibidores no sangue dos pacientes diabéticos e que a hiperglicemia, por si própria, pode contribuir para a diminuição da ação dessas células. A diminuição da quimiotaxia neutrofílica e da fagocitose nesses pacientes também foi citada por D. ROTROSEN e J. I. GALLIN<sup>67</sup>. Essas alterações presentes nos pacientes diabéticos devem ter favorecido um maior desenvolvimento bacteriano, com evolução menos intermitente da bacteriemia, resultando, assim, em uma positividade maior das hemoculturas. Deve-se, no entanto, ressaltar que o número de pacientes com diabetes melito na população estudada foi pequeno: 9 casos. Assim, este é um ponto para o qual esperamos que surjam trabalhos em população maior e que eles possam demonstrar os mesmos achados. Considerando ainda **este porém**, apenas citamos que, em pacientes com *sepsis* e diabetes melito, foram demonstradas bactérias gram-negativas em 71,4% dos casos e bactérias gram-positivas em 28,6%.

Com respeito à doença pulmonar obstrutiva crônica, encontrou-se relação inversa estatisticamente significante, isto é, 90% dos pacientes com *sepsis* associada a esta

doença de base apresentaram hemoculturas negativas. Conforme estudo de R. H. INGRAM Jr.<sup>35</sup>, existem alterações na ventilação-perfusão que acompanham esta patologia pulmonar em menor ou maior grau de intensidade e que determinam uma barreira para as trocas normais de gases nos pulmões; embora, inicialmente, pudéssemos considerar essas alterações como explicação para uma dificuldade maior no isolamento de microorganismos, elas não satisfazem por completo, uma vez que, dos 10 pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica, metade apresentou os pulmões como foco de origem da infecção, e os demais tiveram outros focos primários, não pulmonares, portanto. Seria coerente também pensar que essa barreira em algum grau ocorre para a contaminação hematológica, a partir de um foco de infecção pulmonar. A alteração mental também foi avaliada frente às hemoculturas; demonstrou-se existir relação inversa estatisticamente significativa entre elas: 68,8% dos pacientes com *sepsis* e essa variável clínica apresentaram hemoculturas negativas. Portanto, não conseguimos repetir, neste estudo, os achados de SPRUNG *et al.*<sup>77</sup>, os quais, em análise com metodologia semelhante à aqui empregada, não encontraram diferenças na distribuição entre os pacientes com *sepsis* e alteração mental e aqueles com hemoculturas positivas e hemoculturas negativas.

Vários autores têm-se preocupado com a possível interferência dos antimicrobianos sobre os resultados das hemoculturas nos últimos trinta anos. Os estudos de WERNER *et al.*<sup>88</sup>, E. L. PESANTI e I. M. SMITH<sup>57</sup> demonstraram que pacientes em uso dessas substâncias no período anterior à colheita do sangue para as hemoculturas concorreram para índice maior de resultados negativos, no que concordam também outros estudiosos<sup>3, 38, 82</sup>. No presente estudo, 42,6% (20 pacientes) da amostra total faziam uso de antimicrobianos no momento da colheita do sangue. Este grupo foi comparado com o restante da amostra, portanto, com os pacientes que não usaram previamente aquele tipo de medicamento; não observamos existir relação

estatística significativa entre o uso do antimicrobiano e o resultado das hemoculturas. Esse achado é semelhante ao encontrado por J. R. HAMPTON e M. J. G. HARRISON<sup>33</sup> que, analisando 71 casos que fizeram uso de antibióticos antes de as hemoculturas serem colhidas, não encontraram relação significativa entre o uso prévio do medicamento e o resultado do exame. Em seu estudo, L. B. RELLER, citado pela *American Society for Microbiology*<sup>21</sup>, concluiu que, embora a presença de antimicrobianos possa determinar resultados negativos, eles mais freqüentemente causam atraso no crescimento dos microorganismos. Portanto, para hemoculturas de pacientes em uso prévio de antimicrobianos, sugeriu tempo mínimo de 14 dias de incubação.

Uma das complicações mais temidas e freqüentes na *sepsis*, o choque séptico, ocorreu em 55,3% dos nossos pacientes. Se compararmos com a média descrita na literatura, em torno de 38%<sup>4, 41, 42, 51, 54, 55, 80</sup>, constatamos uma relativa diferença. No entanto, os autores citam valores que variam entre 20% e 71%; BONE *et al.*<sup>9</sup> encontraram choque séptico em 59% de seus pacientes, tendo utilizado metodologia semelhante à do nosso estudo. AHMED *et al.*<sup>1</sup> encontraram 59,4% de casos com choque. Na busca de uma possível relação entre a presença de choque e menor ou maior positividade das hemoculturas, não evidenciamos relação estatística significativa entre eles. Em estudo multicêntrico, BONE *et al.*<sup>8</sup> também não encontraram relação significativa; o choque distribuiu-se igualmente nos grupos com hemoculturas positivas e negativas. Não encontramos outros relatos semelhantes ou discordantes.

Estudamos também o comportamento das seguintes variáveis frente aos resultados das hemoculturas: idade, sexo, hipertermia, hipotermia, letalidade, hipoxemia, alcalose respiratória, acidose metabólica, insuficiência renal aguda, colestase hepática, trombocitopenia, outras alterações da coagulação, número de leucócitos, número de bastões (%), foco de origem de infecção, *sepsis* hospitalar e *sepsis* comunitária; não foi encontrada relação estatística significativa entre elas e as hemoculturas. Há que se



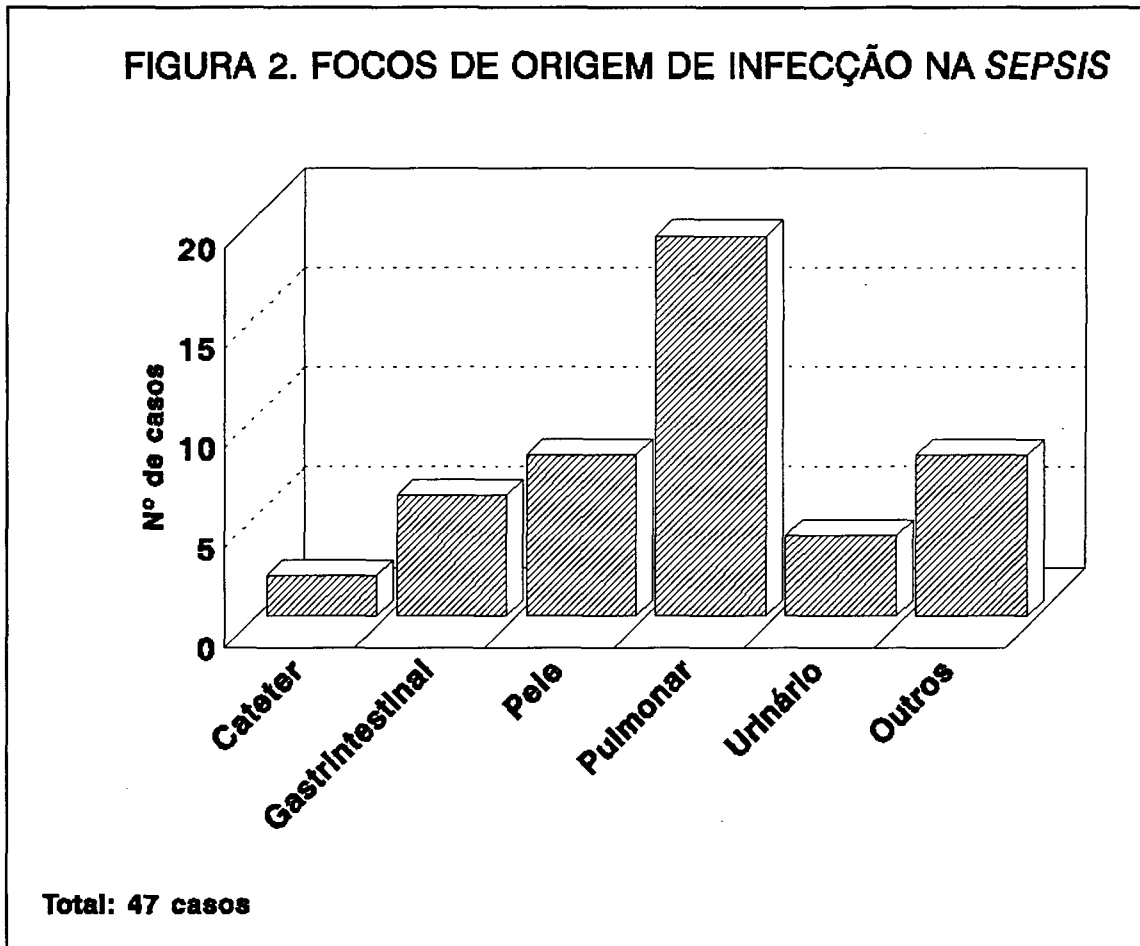
mencionar que não encontramos nenhum relato, na literatura, que envolvesse esses dados; assim não obtivemos parâmetros para comparação. Exceção se fez à letalidade, em que constatamos, no estudo de SPRUNG *et al.*<sup>77</sup>, uma incidência significativa maior nos pacientes com *sepsis* por gram-negativos do que nos casos de *sepsis* com hemoculturas negativas. Por outro lado, BONE *et al.*<sup>8</sup> concluíram, em seu estudo, não haver diferença significativa entre a letalidade e a presença ou ausência de hemoculturas positivas, resultado esse que é semelhante ao nosso achado.

Dos 47 pacientes estudados, 78,7% foram portadores de *sepsis* comunitária, e 21,3%, de *sepsis* nosocomial. Esses resultados foram diferentes dos mencionados pela maioria dos autores, quando consideramos que o hospital onde se desenvolveu a pesquisa foi um estabelecimento universitário. Conforme estudos de WEINSTEIN *et al.*<sup>86</sup>, que encontraram 65% de casos hospitalares, e de KREGGER *et al.*<sup>40</sup>, que encontraram 74% de *sepsis* hospitalar em estabelecimentos universitários, era de se esperar aproximadamente 2/3 dos casos sendo adquiridos no hospital e 1/3 do tipo comunitário. Apesar de J. E. MCGOWAN Jr., M. W. BARNES e M. FINLAND<sup>50</sup> terem encontrado 45,9% e 54,1%, respectivamente, para *sepsis* hospitalar e comunitária em hospital universitário, foi nos estudos de W. E. SCHECKLER<sup>69</sup> e M. SVANBOM<sup>79</sup>, realizados em hospitais não universitários, ditos de comunidade, que encontramos casos hospitalares e comunitários na mesma freqüência com que ocorreram em nosso estudo, ou seja, 1/3 e 2/3, respectivamente. Considerando que o aumento do número de casos de *sepsis*, nas últimas décadas, pode ter ocorrido especialmente pelo uso de novas técnicas diagnósticas e/ou terapêuticas que, geralmente, são invasivas e assim rompem em algum grau as defesas naturais do organismo, facilitando, portanto, o desenvolvimento de infecções generalizadas<sup>40, 46, 64</sup>, pensamos que podemos estar utilizando menos freqüentemente esses métodos que o ocorrido em outros centros médicos. Outro motivo igualmente citado na literatura, como causa de um maior número

de casos e, especialmente, de casos hospitalares, segundo YOUNG et al.<sup>91</sup>, é a sobrevida maior de pacientes portadores de doenças crônicas, especialmente as neoplásicas, o que os torna mais vulneráveis às infecções, seja pelo comprometimento crônico de seu organismo, seja pelo uso freqüente que fazem de drogas imunossupressoras<sup>6, 27</sup>; este poderia ser o motivo principal da grande diferença percentual de casos encontrados em nosso estudo, já que foram excluídos, deste estudo, os pacientes neoplásicos, bem como os que sofreram transplantes e os portadores de SIDA. Observamos, ainda, o comportamento das seguintes variáveis frente à sepsis hospitalar e à comunitária, para averiguar uma possível relação entre elas: diabetes melito, cirrose hepática, insuficiência cardíaca, doença pulmonar obstrutiva crônica, uso de corticosteróides, etilismo, outras doenças de base, tabagismo, letalidade, bactérias gram-negativas e gram-positivas; não foi constatada relação estatística significativa.

A freqüência com que os diferentes focos de origem de infecção ocorreram em nosso estudo foi muitas vezes díspar da média citada na literatura (urinário: 26,5%; gastrintestinal: 15,5%; pulmonar: 13%; de pele: 7%; cateter: 3,0%; de origem indeterminada: 32,7%, e outros: 6,5%)<sup>4, 37, 40, 59, 86</sup>. O foco de origem pulmonar foi responsável por 40,4% de todos os casos de nosso estudo, o de pele, por 17%, ambos bem acima da média relatada; B. L. RAYNER e P. A. WILLCOX<sup>60</sup>, assim como AHMED et al.<sup>1</sup> encontraram o foco de origem pulmonar ao redor de 28% e o de pele, ao redor de 7%. Os focos de origem gastrintestinal e relacionados ao cateter intravascular apresentaram-se em 12,8% e 4,3%, respectivamente; portanto, em freqüências similares às conhecidas na literatura<sup>17, 40, 86</sup>. Já o foco urinário esteve presente em 8,5%, um índice bem abaixo da média conhecida. Este tem sido citado como o foco primário mais freqüente na maioria dos trabalhos<sup>40, 59, 86</sup>. KREGGER et al.<sup>40</sup> encontraram-no em 34% de seus pacientes, e WEINSTEIN et al.<sup>86</sup>, em 19%. Pensamos que a explicação para

essa diferença reside no fato de que, nos últimos anos, o Hospital de Clínicas se tenha transformado em um centro de referência no treinamento e controle de infecção hospitalar, tendo, através de um programa minucioso, conseguido diminuir em muito a frequência das infecções nosocomiais, em especial a de origem primária no trato urinário. Outro achado que se afastou muito da média relatada foi o foco primário de origem desconhecida da infecção, enquanto vários estudos citam algo em torno de 32,7%<sup>40,86</sup>, em nossa amostra, não identificamos casos com essas características. Pensamos que duas são as razões para explicar o fato: a primeira é referente a que, em alguns trabalhos, como por exemplo, o de H. AUBE, C. MILAN e B. BLETTYER<sup>4</sup>, somaram-se a esse grupo de pacientes todos os que não apresentassem confirmação laboratorial, apesar de existir clínica sugestiva de um determinado foco de origem<sup>40, 60</sup>. Quanto à segunda, a maior parte dos estudos citados foram históricos e, portanto, podem ter tido dificuldades maiores em esclarecer o foco inicial, seja por não encontrar dados clínicos, seja mesmo por não encontrar dados laboratoriais disponíveis<sup>4, 40</sup>. Ao contrário, nossa pesquisa, sendo contemporânea, permitiu que pudéssemos definir clínica e/ou laboratorialmente todos os focos iniciais. No estudo de KREGGER *et al.*<sup>40</sup>, houve nítida concentração de casos com foco primário desconhecido na população de pacientes com algum grau de imunodepressão; esta relaciona-se, com frequência, com os portadores de doenças neoplásicas; uma vez que tais pacientes não se fizeram presentes em nosso estudo, tal fato deve também ter colaborado para os nossos achados. Por último, quanto aos focos de origem de infecção, queremos mencionar que apenas um caso de infecção nosocomial, a partir de ferida cirúrgica, foi encontrado, caso esse em que a cirurgia se realizou em outro hospital, tendo o paciente ingressado no Hospital de Clínicas já com o quadro de *sepsis*. Na Figura 2 pode ser observada, em comparação gráfica, a frequência de aparecimento dos diferentes focos de origem de infecção para a *sepsis* encontrados neste trabalho.



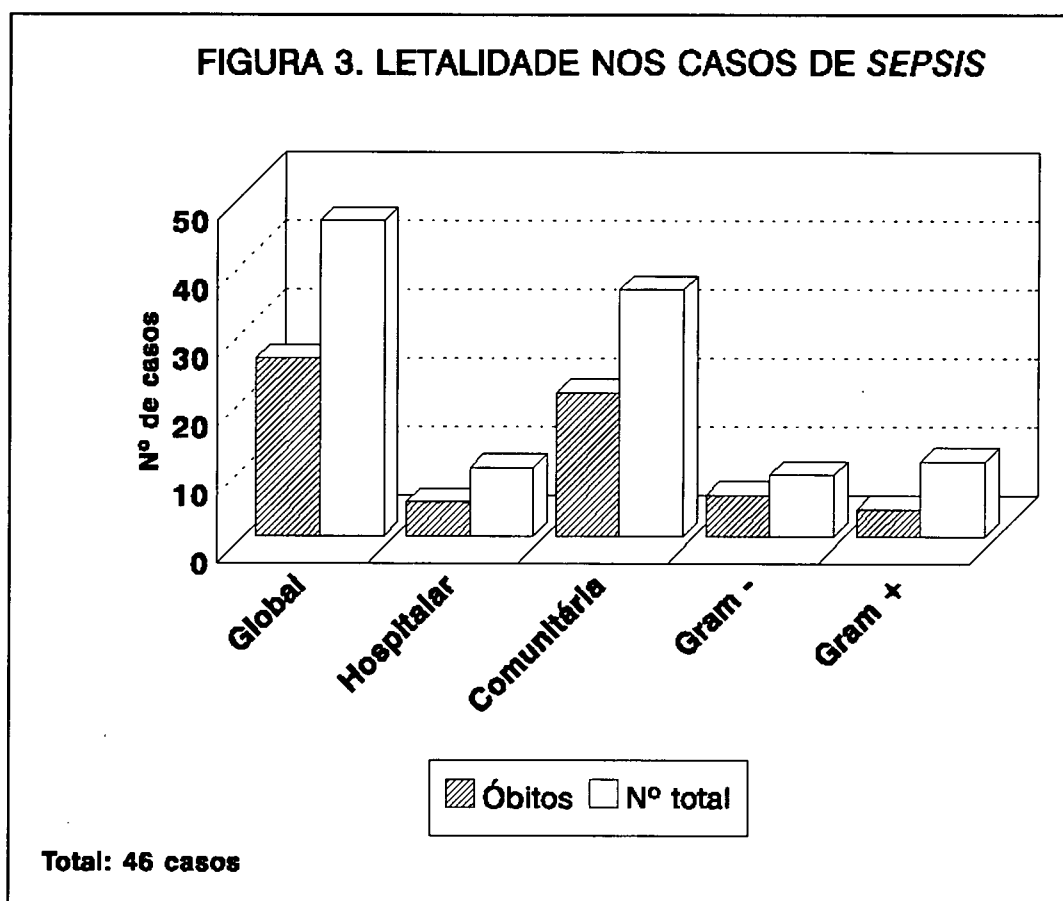
Em nosso estudo, observamos 56,5% de óbitos, resultado que se encontra pouco distante da média da literatura, que é de 40,3%<sup>1, 4, 55, 60, 68, 77, 87</sup>, podendo variar de 25,6%, dado encontrado por BONE *et al.*<sup>9</sup>, a 82,4%, conforme estudo de R. L. SMITH, S. M. MEIXLER e M. S. SIMBERKOFF<sup>75</sup>. Notamos que o índice de óbitos varia com a população estudada; no último estudo citado acima, houve inclusão apenas de pacientes gravemente enfermos com *sepsis* nosocomial, confirmada por hemoculturas positivas e sem outro foco de origem aparente; o autor quis selecionar uma população já internada e gravemente enferma, para estudar o excesso de letalidade determinado pela presença de *sepsis* nosocomial nessa população. Essa foi a razão para a alta letalidade encontrada. Os estudos de H. L. DuPONT e W. W. SPINK<sup>26</sup>, bem como os de KNAUS

*et al.*<sup>39</sup> demonstraram letalidade próxima à encontrada em nosso estudo, ou seja, de 57% e 52%, respectivamente; esses autores também encontraram relação significativa entre a presença do choque e a letalidade. Em nosso estudo também procedemos a essa análise e encontramos os mesmos resultados, isto é, houve relação estatisticamente significativa entre a presença de choque séptico e uma letalidade maior. A mesma relação significativa foi demonstrada na presença de alteração mental, em que 71% dos casos evoluíram para óbito. O estudo de SPRUNG *et al.*<sup>77</sup> encontrou a mesma relação; nesse foi estudado, além dos pacientes com *sepsis* e alteração mental aguda, um grupo de pacientes com *sepsis* e alteração mental prévia e outro grupo de pacientes com *sepsis* sem alteração mental. Ainda, B. L. RAYNER e P. A. WILLCOX<sup>60</sup> e M. F. WILSON<sup>89</sup> demonstraram, em seu estudo, a mesma relação da alteração mental com uma letalidade maior. Outras variáveis foram estudadas quanto a uma possível relação com letalidade maior: nos estudos de B. L. RAYNER e P. A. WILLCOX<sup>60</sup> e SPRUNG *et al.*<sup>77</sup>, a trombocitopenia relacionou-se de forma significativa com um prognóstico pior; esse achado não foi confirmado em nosso estudo, o que concorda com os resultados de PAIVA *et al.*<sup>55</sup>, que valorizaram a trombocitopenia mais como critério diagnóstico do que prognóstico; esse último trabalho bem como o de E. R. JACOBS e R. C. BONE<sup>36</sup> encontraram relação entre a acidose metabólica e maior índice de óbitos. No entanto, isso não foi confirmado neste estudo; a insuficiência renal aguda foi outra variável estudada em que não encontramos relação com a letalidade, resultado condizente com os achados de PAIVA *et al.*<sup>55</sup>, mas discordante dos encontrados por B. L. RAYNER, P. A. WILLCOX e M. D. PASCOE<sup>61</sup>. A hipertermia tem sido mencionada como um fator relacionado à letalidade menor<sup>4, 87</sup>. Em nossa análise, não observamos relação estatística significativa entre elas, resultado semelhante aos do estudo de SPRUNG *et al.*<sup>77</sup>; este, no entanto, relaciona hipotermia com um prognóstico pior. Esse resultado também foi demonstrado em outros trabalhos<sup>60, 87</sup>. Em nossa análise, não

evidenciamos relação entre hipotermia e letalidade maior, resultado esse semelhante ao encontrado por B. E. KREGER, D. E. CRAVEN e W. R. McCABE<sup>41</sup>, que notaram relação com maior letalidade apenas para os casos que não desenvolveram febre nas primeiras 24 horas. Quanto à colestase hepática, os achados são condizentes com os da literatura. Não houve relação entre ela e a letalidade<sup>8, 55, 60, 72</sup>; não encontramos relação do índice de óbitos com o tabagismo; também não observamos menção a essa variável na literatura; não encontramos relação com a hipoxemia, embora alguns autores tenham observado prognóstico pior em casos com insuficiência respiratória que demandem uso de aparelhos respiradores<sup>55</sup>. Há de se considerar, no entanto, que a própria presença desses aparelhos pode interferir na relação da hipoxemia com a letalidade; faz-se necessário, portanto, que futuros estudos considerem separadamente a população com hipoxemia que evolui sem necessitar desses aparelhos, e a população que os utiliza. Quanto à maior letalidade relacionada com a *sepsis* hospitalar (Figura 3), o nosso resultado foi semelhante ao de H. AUBE, C. MILAN e B. BLETTY<sup>4</sup>, M. SVANBOM<sup>80</sup> e outros<sup>41, 55</sup> que demonstraram não existir tal relação; ao contrário, WEINSTEIN *et al.*<sup>87</sup> encontraram uma letalidade maior nos pacientes com *sepsis* nosocomial do que naqueles com *sepsis* comunitária. O estudo acima também encontrou prognóstico pior relacionado com *sepsis* por bactérias gram-negativas<sup>29</sup>, resultado esse que não foi confirmado no presente estudo. Trabalhos de GAZAL *et al.*<sup>30</sup> e PAIVA *et al.*<sup>55</sup> também não demonstraram tal relação<sup>60, 77, 80</sup>.

Avaliamos a frequência de óbitos em relação ao tempo de internamento (este foi dividido em quatro períodos iguais, de 15 dias cada um) e notamos que 80,8% de todos os óbitos ocorreram nos primeiros 15 dias, ou seja, demonstrou-se existir uma relação estatística significativa entre a letalidade e o tempo de internamento (Figura 4). Procuramos averiguar uma possível concentração de pacientes com *sepsis* nosocomial nesse período e, assim, analisamos o tempo de internamento com a *sepsis* nosocomial

e a comunitária; constatamos que a maioria dos pacientes que tiveram alta ou óbito nos primeiros 15 dias foram pacientes portadores de sepsis comunitária (Figura 5). Outros estudos demonstraram também uma concentração maior de óbitos nas primeiras semanas, apresentando resultados semelhantes aos nossos; foi o caso de B. E. KREGER, D. E. CRAVEN e W. R. McCABE<sup>41</sup>, que encontraram aproximadamente metade dos óbitos nas primeiras 24 horas, e H. AUBE, C. MILAN e B. BLETTERY<sup>4</sup>, que encontraram 50% dos óbitos nos primeiros 7 dias, e 74,8% deles nos primeiros 21 dias.



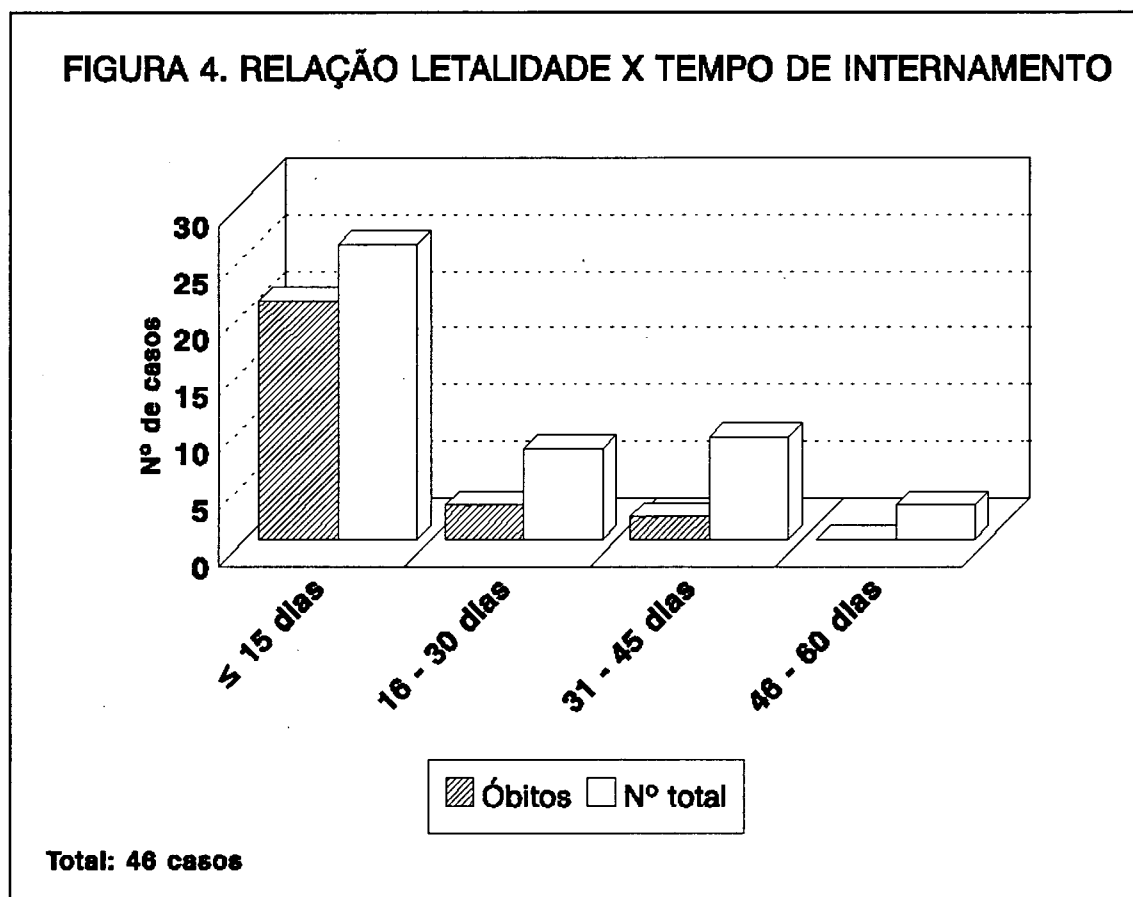
Em relação aos diferentes tipos de bactérias isoladas, considerando não ser o seu estudo nosso objetivo e, ainda, considerando o seu pequeno número neste trabalho, limitamo-nos a um breve comentário sobre três agentes freqüentemente relacionados a

infecções nosocomiais: estafilococo não-produtor de coagulase, *Citrobacter freundii* e *Acinetobacter lwoffii*. Em todos esses casos, isolados neste estudo, houve no mínimo duas hemoculturas positivas para o mesmo agente; *Citrobacter freundii* foi hospitalar, enquanto os outros dois foram comunitários. Embora isso nos tenha preocupado, em uma análise mais minuciosa observamos que estafilococo não-produtor de coagulase ocorreu como infecção em paciente debilitado, com 97 anos de idade, o que é compatível com a sua característica de ser, mais freqüentemente, um agente oportunista. Os critérios utilizados para o seu diagnóstico foram os descritos por FIDALGO *et al.*<sup>28</sup> e H. RINGBERG, A. THORÉN e A. BREDBERG<sup>63</sup>. *Acinetobacter lwoffii* ocorreu em um caso de *sepsis* comunitária, com origem primária na pele; embora não se tenha comprovado a presença dessa bactéria no foco de origem, assim concluímos, com base no fato de ter ocorrido o seu desenvolvimento em duas amostras de hemoculturas, colhidas em tempos diferentes e ainda com base nos relatos de D. M. ALLEN e B. J. HARTMAN<sup>2</sup>. Eles descreveram casos de ocorrência comunitária e certa predileção desse microorganismo para se desenvolver em tecidos desvitalizados, como foi o caso em questão.

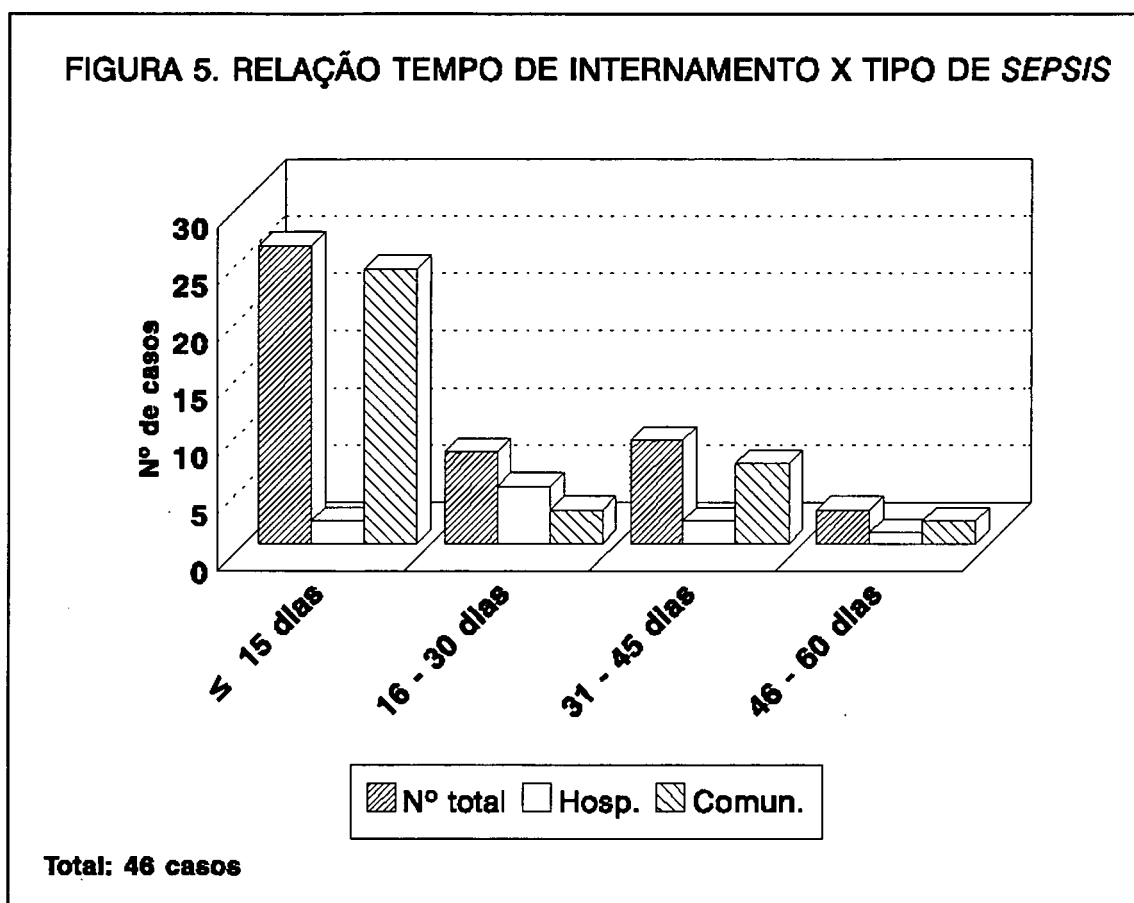
As variáveis clínicas e laboratoriais utilizadas para o diagnóstico de *sepsis* no início do estudo foram as habitualmente relatadas na literatura; pôde-se, inclusive, observar que a freqüência com que ocorreram foi similar às descritas em estudos anteriores<sup>8, 27, 34, 55, 80</sup>. Analisamos o comportamento dos leucócitos na população em estudo, de forma sucinta, e encontramos leucócitos totais acima de 10.000/mm<sup>3</sup> em 55,3% dos casos, bastões acima de 7%/mm<sup>3</sup> em 97,7%, leucopenia em 10,6%; em 34% da amostra, os pacientes apresentaram-se com número normal de leucócitos. O estudo de M. SVANBOM<sup>80</sup> demonstrou que 35% dos pacientes com *sepsis* falharam em apresentar uma resposta leucocitária, isto é, leucocitose; trata-se, portanto, de resultado idêntico ao de nosso estudo. Com base nesses achados e no estudo de G. P.



YOUNG<sup>90</sup>, concluímos que, apesar de serem úteis, os leucócitos devem ser avaliados sempre em relação ao quadro clínico, nunca de forma isolada, já que sua apresentação pode variar desde o grau normal, até os extremos superior e inferior<sup>5, 37, 45</sup>.



Finalmente, queremos comentar que tem havido, nos últimos anos, relatos de vários novos sistemas de cultura para o sangue; no entanto, há consenso em que as hemoculturas continuam ainda sendo um exame mais confirmatório do que diagnóstico. Todos os novos métodos automatizados, sejam radiométricos, com raios infravermelhos ou com técnica de impedância, permanecem ainda dependentes em algum grau do método de cultura convencional, no mínimo em um período de incubação para a identificação do microorganismo e análise de sua susceptibilidade aos antibióticos<sup>3,58,85</sup>.



Concordamos com o ponto de vista de R.C. SPENCER<sup>76</sup>, que, após ter analisado a técnica de hemoculturas em mais de 100 hospitais do Reino Unido, concluiu:

Os estudos conhecidos nos deixam com a impressão de que o sistema definitivo para a análise das hemoculturas ainda está para ser inventado. Nos vários artigos apresentados sobre o tema, o que parece definitivo é o fato de que, quanto maior o volume coletado, maior será a chance de isolar o microorganismo, independentemente do sistema utilizado.

Assim, pensamos que o sistema descrito no tópico **pacientes e métodos** utilizado para este estudo é ainda um método-padrão e largamente usado nos dias atuais<sup>56, 83,</sup>

84

Esperamos que, com este trabalho, tenhamos encontrado resultados que venham

a aprofundar nossos conhecimentos quanto aos fatores que interferem na positividade das hemoculturas. E que desse melhor entendimento possam resultar ações ou outros estudos mais específicos e direcionados para alcançar o objetivo de uma positividade maior das hemoculturas. Se isso acontecer, estaremos interferindo positivamente na solução do problema da letalidade imposta por essa grave infecção.

## CONCLUSÕES

1. A positividade das hemoculturas na população estudada foi de 42,6%, índice esse compatível com os descritos na literatura.
2. As variáveis clínicas presentes nos pacientes com *sepsis*, que se relacionaram com as hemoculturas de forma estatística significativa, consistiram da presença de diabetes melito, da doença pulmonar obstrutiva crônica e de alteração mental. A primeira apresentou relação com maior positividade, e as demais relacionaram-se de forma inversa, isto é, com maiores índices de hemoculturas negativas.
3. As seguintes variáveis analisadas não apresentaram relação estatística significativa com a positividade das hemoculturas:
  - uso de antimicrobianos previamente à colheita de hemoculturas;
  - choque séptico;
  - idade;
  - sexo;
  - hipertermia;
  - hipotermia;
  - letalidade;
  - hipoxemia;
  - alcalose respiratória;
  - acidose metabólica;

- insuficiência renal aguda;
- colestase hepática;
- trombocitopenia;
- outras alterações da coagulação;
- número de leucócitos;
- número de bastões;
- foco de origem de infecção;
- *sepsis* hospitalar; e
- *sepsis* comunitária.

4. Este estudo documentou, ainda, as características que envolvem os pacientes portadores de *sepsis* em nosso meio, tais como a frequência de óbitos, choque, *sepsis* hospitalar, *sepsis* comunitária e outras características.

Entendemos que a nossa contribuição consistiu em demonstrar a participação de variáveis clínicas no resultado das hemoculturas. Esperamos que estudos futuros possam, se possível em populações maiores, confirmar ou retificar os nossos achados.

## **ANEXOS**

ANEXO 1.

**Protocolo - Sepsis**

Prezado residente:

Solicitamos o favor de se comunicar com a Comissão de Controle de Infecção Hospitalar, nos casos de qualquer suspeita clínica de Sepsis.

Fazê-lo no máximo em 24 horas.

Ramais: 179 (branco) ou 113 (preto)

Sua ajuda será vital para o bom desenvolvimento desta pesquisa.

Atenciosamente,

Carlos Augusto Ribeiro.

Curitiba, abril de 1989.

Dissertação de mestrado em Medicina Interna:

**HEMOCULTURAS NA SEPSIS.**

ANEXO 2.

# Protocolo - *SEPSIS*

Solicitamos o favor de se comunicar com a Comissão de Controle de Infecção Hospitalar,

NOS CASOS DE QUALQUER  
SUSPEITA CLÍNICA DE *SEPSIS*

**Fazê-lo no máximo em 24 horas.**

**ramais: 179 (branco) ou 113 (preto).**

Dissertação de Mestrado: HEMOCULTURAS NA *SEPSIS*.

**Mestrando: Carlos Augusto Ribeiro**



## ANEXO 3.

## CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão necessários, no mínimo, 5 dos seguintes:

- ( ) Foco de infecção evidente
- ( ) Hipertermia (T. axilar  $\geq 37,4^{\circ}\text{C}$ ) ou hipotermia (T.  $< 34,6^{\circ}\text{C}$ )
- ( ) Taquicardia ( $> 90$  bpm) e/ou taquipnéia ( $> 20$  mpm)
- ( ) Hipoxemia ( $P_a\text{O}_2 < 75$  mmHg) e/ou alteração mental
- ( ) Alcalose respiratória e/ou acidose metabólica
- ( ) Insuficiência renal aguda (creatinina  $> 1,5$  mg/dl e/ou oligúria: volume urinário  $< 0,5$  ml/kg do peso por hora)
- ( ) Colestase hepática (bilirrubina sérica total  $> 1,5$  mg/dl)
- ( ) Pressão arterial menor que 90/60 mmHg ou redução de 50 mmHg na pressão sistólica de hipertenso prévio
- ( ) Trombocitopenia ( $< 150.000$  plaq./ml)

Aceitar apenas os critérios para os quais não haja outra causa determinante (por exemplo: excluir o critério hipoxemia quando o paciente for portador de doença pulmonar obstrutiva crônica avançada).

Critério confirmatório (não obrigatório):

- ( ) Hemocultura positiva

## CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

- Pacientes menores de 14 anos
- Pacientes portadores de neoplasias, anemia aplástica, que sofreram transplantes e portadores da síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA).

Orientação para colheita de exames em pacientes com suspeita de *sepsis*.

1. Colher 3 amostras de hemoculturas:

- com intervalos de 60 minutos entre cada amostra;
- colher em locais diferentes;
- realizar anti-sepsia do local com álcool a 70%, ou álcool iodado por 30 segundos. Esperar secar o local;
- colher 10 ml de sangue para cada amostra (5 ml para aeróbios e 5 ml para anaeróbios);
- no caso de pacientes que estejam usando antibióticos:
  - . suspendê-los por 48 a 72 horas, se possível, ou
  - . colher antes da próxima dose de antibióticos.

2. Exames protocolares:

- Hemograma, creatinina, transaminases, bilirrubinas,
- TAP, KPTT, fibrinogênio e número de plaquetas
- gasometria arterial.

3. Cultura do material do provável foco de origem.

4. Outros exames a critério do médico responsável pelo paciente.

ANEXO 5. **PROTOCOLO - HEMOCULTURAS NA SEPSIS**

DATA: \_\_\_\_\_ FICHA: \_\_\_\_\_

I - IDENTIFICAÇÃO:

NOME: \_\_\_\_\_ IDADE: \_\_\_\_\_ SEXO: ( )M ( )F

CLÍNICA: \_\_\_\_\_ LEITO \_\_\_\_\_ REG: \_\_\_\_\_

II - HEMOCULTURA:

DATA: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Nº AMOSTRAS: \_\_\_\_\_ Nº AMOSTRAS POSIT: \_\_\_\_\_

INTERVALO DE COLHEITA: \_\_\_\_\_

III - CLÍNICA:

INTERVALO ENTRE INTERNAÇÃO E HEMOCULTURA: \_\_\_\_\_ SEPSIS: ( )S ( )N

HÁ SUSPEITA DE SÍTIO PRIMÁRIO DE INFECÇÃO: ( )S ( )N CULTURA: ( )S ( )N

QUAL (QUAIS): \_\_\_\_\_

USO ATB PRÉVIO: ( )S ( )N IMUNOSSUPRESSORES: ( )S ( )N TÓXICOS ( )S ( )N

CORTICOSTERÓIDES: ( )S ( )N DPOC: ( )S ( )N DIABETES M.: ( )S ( )N

INS. CARD.: ( )S ( )N INS. RENAL CRÔNICA: ( )S ( )N

OUTRA DOENÇA: \_\_\_\_\_

ETILISMO: ( )S ( )N QUANTO: \_\_\_\_\_ TABAGISMO: ( )S ( )N QUANTO: \_\_\_\_\_

IV - EXAME FÍSICO:

NÍVEL DE CONSCIÊNCIA: ( ) OBNUBILAÇÃO: ( ) TORPOR: ( ) COMA: ( )

NORMAL: ( )

PA: \_\_\_\_\_ mmHg CHOQUE ( )S ( )N

FC: \_\_\_\_\_ bpm FR: \_\_\_\_\_ mpm T: \_\_\_\_\_ °C

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ. DEPTº DE CLÍNICA MÉDICA

MESTRADO EM MEDICINA INTERNA

HOSPITAL DE CLÍNICAS



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AHMED, Asif J.; KRUSE, James A.; HAUPT, Marilyn T. *et al.* Hemodynamic responses to Gram-positive versus Gram-negative sepsis in critically ill patients with and without circulatory shock. Crit. Care Med., Baltimore, v. 19, n. 12, p. 1520-1525, Dec. 1991.
2. ALLEN, David M.; HARTMAN, Barry J. Acinetobacter Species. *In*: MANDEL L, Gerald L.; DOUGLAS Jr., R. Gordon; BENNETT, Jonh E. Principles and practice of infectious diseases. New York : Churchill Livingstone, 1990. p. 1696-1700.
3. ARONSON, Mark D.; BOR, David H. Blood cultures. Ann. Intern. Med., Philadelphia, v. 106, n.2, p. 246-253, Feb. 1987.
4. AUBE, Hervé; MILAN, Chantal; BLETTERY, Bernad. Risk factors for septic shock in the early management of bacteremia. Am. J. Med., Newton, v. 93, p. 283-288, Sept. 1992.
5. AWAR, Badriya Al.; FRYDÉN, Aril. Normal leukocyte counts in staphylococcus aureus septicemia. Scand J. Infect Dis, Stockholm, v. 22, p. 25-30, 1990.
6. BERMUDEZ, Luiz Eduardo M. Bacteremias em pacientes imunossuprimidos. Rev. Paul Med., São Paulo, v.104, n. 2, p. 87-92, mar./abr., 1986.
7. BERNARD, G.R.; REINES, H.D.; METZ, C. A. *et al.* Prostaglandin metabolism in human sepsis syndrome: effects of ibuprofen. No prelo.
8. BONE, Roger C.; FISHER Jr., Charles J.; CLEMMER, Terry P. *et al.* A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. N. Engl. J. Med., Boston, v. 317, n. 11, p. 653-658, Sept. 1987.
9. BONE, Roger C.; FISHER Jr., Charles J.; CLEMMER, Terry P. *et al.* Sepsis syndrome; A valid clinical entity. Crit. Care Med., Baltimore, v. 17, n. 5, p. 389-393, May 1989.
10. BONE, Roger C. Let's agree on terminology: definitions of sepsis. Crit. Care Med., Baltimore, v. 19, n. 7, p. 973-976, July 1991.
11. BONE, Roger C. Gram-negative sepsis: background clinical features, and intervention. Chest, Park Ridge, v. 100, n. 3, p. 802-808, Sept. 1991.
12. BONE, Roger C. Multiple system organ failure and the sepsis syndrome. Hosp. Pract., New York, v. 15, p. 101-126, Nov. 1991.

13. BONE, Roger C.; BALK, Robert A.; CERRA, Frank B. *et al.* Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Chest, Park Ridge, v. 101, n. 6, p. 1644-1655, June 1992.
14. BONE, Roger C.; SIBBALD, William J.; SPRUNG, Charles L. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. Chest, Park Ridge, v. 101, n. 6, p. 1481-1483, June 1992.
15. BRAGA, A. Interpretazione dei risultati dell'emocoltura. Ann Sclavo, Siena, v. 19, n. 4, p. 897-904, 1977.
16. BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do ministro. Portaria nº 930, de 27 de agosto de 1992. Dispõe sobre as normas para o controle de infecções hospitalares. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, v. 1, p. 12279-12281, 4 de set. 1992.
17. BRISMAR, Bo; NYSTRÖM, Bertil. Thrombophlebitis and septicemia - complications related to intravascular devices and their prophylaxis. Acta Chir Scand, Stockholm, suppl 530, p. 73-77. 1986.
18. CARTÓN, J.A.; GARCIA-VELASCO, G.; MARADONA, J.A. *et al.* Bacteriemia extrahospitalaria en adultos. Análisis prospectivo de 333 episodios. Med. Clin., Barcelona, v. 90, n. 13, p. 525-530, 1988.
19. CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Definitions for nosocomial infections. Am. J. Infect. Control, St. Louis, v. 16, p. 128-140, 1988.
20. CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Increase in national hospital discharge survey rates for septicemia - United States, 1979-1987. JAMA, Chicago, v. 263, n. 7, p. 937-938, Feb. 1990.
21. COMITECH OF AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY. Blood cultures II. Washington DC., nº1A, 1982.
22. COURCOL, R.; BROUTIN, M.; MARTIN, G.; Aspects récents des techniques d'hémoculture. Ann Biol Clin, Paris, v. 45, n. 1, p. 1-14, 1987.
23. DIXON, Richard E. Effect of infections on hospital Care. Ann. Intern. Med., Philadelphia, v. 89, n. 5 (Part 2), p. 749-753, Nov. 1978.
24. DOERN, G.V.; GANTZ, N.M. Detection of bacteremia in patients receiving antimicrobial therapy: an evaluation of the antimicrobial removal device and 16B medium. J. Clin. Microbiol., Washington, V. 18, n. 1, p. 43-48, July 1983.
25. DUNN, David L. Immunotherapeutic advances in the treatment of Gram-negative bacterial sepsis. World J Surg, New York, v. 11, n. 2, p. 233-240, Apr. 1987.
26. DuPONT, Herbert L.; SPINK, Wesley W. Infections due to Gram-negative organisms. An analysis of 860 patients with bacteremia at the University of Minnesota Medical center 1958-1966. Medicine, Baltimore, v. 48, n. 4, p. 307-332, 1969.

27. ELLRODT, A. Gray. Sepsis and septic shock. Emerg. Med. Clin. North Am., Philadelphia, v. 4, n. 4, p. 809-840, Nov. 1986.
28. FIDALGO, Santos; VÁZQUEZ, Fernando; CARMEN MENDOZA, M. *et al.* Bacteremia due to *Staphylococcus epidermidis*: microbiologic, epidemiologic, clinical, and prognostic features. Rev. Infect. Dis., Boston, v. 12, n. 3, p. 520-528, May/June 1990.
29. GATELL, J.M.; TRILLA, A.; LATORRE, X. *et al.* Nosocomial bacteremia in a large Spanish Teaching Hospital: Analysis of factors influencing prognosis. Rev. Infect. Dis., Boston, v. 10, n. 1, p. 203-210, Jan./Feb. 1988.
30. GAZAL, Claudia H.A.; RICCO, Lourdes Neves; PECIS, Miriam *et al.* Levantamento de bacteremias em hospital geral. Rev. HCPA, Porto Alegre, v. 5, n. 1, p.99-104, jun. 1985.
31. GONTIJO FILHO, Paulo Pinto. Diagnóstico laboratorial das endocardites bacterianas. Rev. Bras. Anal. Clin., Rio de Janeiro, v. 9, n. 2, p. 13-19, abr./jun. 1977.
32. HACK, C. Erik; NUIJENS, Jan H.; FELT-BERSMA, Richel J.F. *et al.* Elevated plasma levels of the anaphylatoxins C<sub>3a</sub> and C<sub>4a</sub> are associated with a fatal outcome in sepsis. Am. J. Med., Newton, v. 86, p. 20-25, Jan. 1989.
33. HAMPTON, J.R.; HARRISON, M.J.G. Sterile blood cultures in bacterial endocarditis. Q. J. Med., Oxford, n. 142, p. 167-174, Apr. 1967.
34. HARRIS, Richard L.; MUSER, Daniel M.; BLOOM, Kim *et al.* Manifestations of sepsis. Arch. Intern. Med., Chicago, v. 147, p. 1895-1906, Nov. 1987.
35. INGRAM Jr., Roland H. Chronic bronchitis, emphysema, and airways obstruction. *In*: PETERSDORF, Robert G.; ADAMS, Raymond D.; BRAUNWALD, Eugene *et al.* Harrison's principles of internal medicine, New York : McGraw-Hill. International Book company, 1983, p. 1545-1553.
36. JACOBS, Elizabeth Rogers; BONE, Roger C. Clinical indicators in sepsis and septic adult respiratory distress syndrome. Med. Clin. North Am., Philadelphia, v. 70, n. 4, p. 921-932, July 1986.
37. JACOBS, Richard A. Sepsis in adults. *In*: CALLAHAM, Michael L. Current therapy in emergency medicine, Toronto : B.C. Decker, 1987. p. 783-785.
38. KING, Katheen; HARKENESS, John L. Infective endocarditis in the 1980s : Part 1. Aetiology and diagnosis. Med. J. Aust., Sydney, v. 144, p. 536-540, May 1986.
39. KNAUS, William A.; SUN, Xialu; NYSTROM, Per-Olof *et al.* Evaluation of definitions for sepsis. Chest, Park Ridge, v. 101, n. 6, p. 1656-1662, June 1992.
40. KREGER, Bernard E.; CRAVEN, Donald E.; CARLING, Philip C. *et al.* Gram-negative bacteremia - III Reassessment of etiology, epidemiology and ecology in 612 patients. Am. J. Med., Newton, v. 68, p. 332-343, Mar. 1980.

41. KREGER, Bernard E.; CRAVEN, Donald E.; McCABE, William R. Gram-negative bacteremia - IV Re-evaluation of clinical features and treatment in 612 patients. Am. J. Med., Newton, v. 68, p. 344-355, Mar. 1980.
42. LUCE, John M. Pathogenesis and management of Septic shock. Chest. Park Ridge, v. 91, n. 6, p. 883-888, June 1987.
43. MacCUIISH, A.C.; URBANIAK, S.J.; CAMPBELL, C.J. *et al.* Phytohemagglutinin transformation and circulating lymphocyte subpopulations in insulin - dependent diabetic Patients. Diabetes, New York, v. 23, n. 8, p. 708-712, Aug. 1974.
44. MacGREGOR, Rob Roy; BEATY, Harry N. Evaluation of positive blood cultures. Arch. Intern. Med., Chicago, v. 130, p. 84-87, July 1972.
45. MACHO, James R.; MEYER, Anthony A. Management of sepsis following injury. Crit. Care Clin., Philadelphia, v. 2, n. 4, p. 869-877, Oct. 1986.
46. MAKI, Dennis G. Nosocomial bacteremia: An epidemiologic overview. Am. J. Med., Newton, v. 70, p. 719-732, Mar. 1981.
47. MARSHALL, John; SWEENEY, Diane. Microbial infection and the septic response in critical surgical illness. Arch Surg, Chicago, v. 125, p. 17-23, Jan. 1990.
48. MATUSCHAK, George M.; RINALDO, Jean E. Organ interactions in the adult respiratory distress syndrome during sepsis: Role of the liver in host defense. Chest, Park Ridge, v. 94, n. 2, p. 400-406, Aug. 1988.
49. McCARTNEY, A. Christine; BANKS, J.G.; CLEMENTS, G.B. *et al.* Endotoxaemia in septic shock: clinical and post mortem correlations. Intensive Care Med., New York, v. 9, p. 117-122, Springer 1983.
50. McGOWAN Jr., John E.; BARNES, Mildred W., FINLAND, Maxwell. Bacteremia at Boston city hospital: Occurrence and mortality during 12 selected years (1935-1972), with special reference to hospital - acquired cases. J. Infect. Dis., Chicago, v. 132, n. 3, p. 316-335, Sept. 1975.
51. McHENRY, Martin C.; HAWK, William A. Bacteremia caused by Gram-negative bacilli. Med. Clin. North Am., Philadelphia, v. 58, n. 3, p. 623-638, May 1974.
52. MILESKEI, William J. Sepsis: what it is and how to recognize it. Surg. Clin. North Am., Philadelphia, v. 71, n. 4, p. 749-765, Aug. 1991.
53. NELSON, Karl M.; LONG, Calvin L. Physiological basis for nutrition in sepsis. Nutr. Clin. Pract., v. 4, p. 6-18, Feb. 1989.
54. NOONE, P.; ABEYSUNDERE, R.L.; BRADLEY, J.M. Bacteraemia. J. Antimicrob. Chemother., London, v. 4, suppl. C, p. 83-90, 1978.



55. PAIVA, Edison Ferreira de; SAVAIA, Marta Angela; MASUDA, Zyun *et al.* Septicemia: análise clínico-laboratorial e fatores prognósticos de 50 doentes internados em unidade de terapia intensiva. AMB Rev. Assoc. Med. Bras., São Paulo, v. 32, n. 9/10, p. 169-174, set/out. 1986.
56. PANCOAST, Paul; McCABE, John B. Microbiologic studies. Emerg. Med. Clin. North Am., Philadelphia, v. 4, n.2, p. 345-366, May 1986.
57. PESANTI, Edward L.; SMITH, Ian M. Infective endocarditis with negative blood cultures: An analysis of 52 cases. Am. J. Med., Newton, v. 66, p. 43-50, Jan. 1979.
58. PIERCE, G.; MURRAY, P.R. Current controversies in the detection of septicemia. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., Wiesbaden, v. 5, n. 5, p. 487-491, Oct. 1986.
59. RACKOW, Eric C.; ASTIZ, Mark E. Fisiopatologia e tratamento do choque séptico. JAMA, Chicago, v. 2, p. 51-57, mar. 1992.
60. RAYNER, Brian L.; WILLCOX, Paul A. Community acquired bacteraemia; A prospective survey of 239 cases. Q. J. Med., Oxford, v. 69, n. 259, p. 907-919, Nov. 1988.
61. RAYNER, B.L.; WILLCOX, P.A.; PASCOE, M.D. Acute renal failure in community - acquired bacteraemia. Nephron, Basel, v. 54, p. 32-35, 1990.
62. RIBEIRO, Carlos A.; YOSSEF, Nazah C.M.; NESI, S. *et al.* Septicemia em hospital geral: foco de origem da infecção. Trabalho apresentado ao 14º Congresso dos Acadêmicos Internos do Hospital Nossa Senhora das Graças, Curitiba, 1990.
63. RINGBERG, Hakan; THORÉN, Anders; BREDBERG, Anders. Evaluation of coagulase - negative staphylococci in blood cultures: A prospective clinical and microbiological study. Scand J. Infect. Dis., Stockholm, v. 23, p. 315-323, 1991.
64. ROBERTS, F.J.; GEERE, I.W.; COLDMAN, A. A three - year study of positive blood cultures, with emphasis on prognosis. Rev. Infect. Dis., Boston, v. 13, p. 34-46, Jan/Feb. 1991.
65. RODRIGUEZ, F.; LORIAN, V. Antibacterial activity in blood cultures. J. Clin. Microbiol., Washington DC., v. 21, n. 2, p. 262-263, Feb. 1985.
66. ROSNER, Richard. A quantitative evaluation three blood cultures systems. Am. J. Clin.Pathol., Philadelphia, v. 57, p. 220-227, Feb. 1972.
67. ROTROSEN, Daniel; GALLIN, John I. Evaluation of the patients with suspected immunodeficiency. *In*: MANDELL, Geral L.; DOUGLAS Jr., R. Gordon; BENNETT, John E. Principles and practice of infectious diseases. New York : Churchill Livingstone, 1990. p. 139-147.

68. SALOMÃO, Reinaldo. Aspectos clínico-epidemiológico das bacteremias em hospital de ensino - Hospital São Paulo, Escola Paulista de Medicina - Observadas no período de agosto de 1985 à julho de 1986. São Paulo, 1988. Tese (Mestrado em Doenças Infecciosas e Parasitárias) - Departamento de Medicina, Escola Paulista de Medicina.
69. SCHECKLER, Willian E. Septicemia and nosocomial infections in a community hospital. Ann. Intern. Med., Philadelphia, v. 89, n. 5, p. 754-756, Nov. 1978.
70. SCHULMAN, Kevin A.; GLICK, Henry A.; RUBIN, Harvei *et al.* Cost-effectiveness of HA-1A monoclonal antibody for Gram-negative sepsis: economic assessment of a new therapeutic agent. JAMA, Chicago, v. 226, n. 24, p. 3466-3471, Dec. 25, 1991.
71. SHOEMAKER, Willian C.; APPEL, Paul L; KRAM, Harry B. Role of oxygen debt in the development of organ failure sepsis, and death in high - risk surgical patients. Chest, Park Ridge, v. 102, n. 1, p. 208-215, July 1992.
72. SIKULER, Emanuel; GUETTA, Victor; KEYNAN, Arie *et al.* Abnormalities in bilirubin and liver enzyme levels in adult patients with bacteremia: A prospective study. Arch. Intern. Med., Chicago, v. 149, p. 2246-2248, Oct. 1989.
73. SIMPSON. Steven G.; CASEY, Larry C. Role of tumor necrosis factor in sepsis and acute lung injury. Crit. Care Clin., Philadelphia, v. 5, n. 1, p. 27-46, Jan. 1989.
74. SINGER, Carol; KAPLAN, Mark H.; ARMSTRONG, Donald. Bacteremia and fungemia complicating neoplastic disease: A study of 364 cases. Am. J. Med., Newton, v. 62, p. 731-742, May 1977.
75. SMITH, Robert L.; MEIXLER, Steven M.; SIMBERKOFF, Michael S. Excess mortality in critically ill patients with nosocomial bloodstream infections. Chest, Park Ridge, v. 100, n. 1, p. 164-167, July, 1991.
76. SPENCER, R.C. Blood cultures: where do we stand? J. Clin. Pathol., London, v. 41, p. 668-670, Mar. 1988.
77. SPRUNG, Charles L.; PEDUZZI, Peter N.; SHATNEY, Clayton H. *et al.* Impact of encephalopathy on mortality in the sepsis syndrome. Crit. Care Med., Baltimore, v. 18, n. 8, p. 801-806, Aug. 1990.
78. STEEL, R.G.D.; TORRIE, J.H. Principles and procedures of statistics, New York : McGraw-Hill, 1960. 481 p., p. 346-365
79. SVANBOM, Maj. Septicemia I. A prospective study on etiology, underlying factors and sources of infection. Scand. J. Infect. Dis., Stockholm, v. 11, p. 187-198, 1979.
80. SVANBOM, Maj. A prospective study on septicemia II. Clinical manifestations and complications, results of antimicrobial treatment and report of a follow up study. Scand. J. Infect. Dis., Stockholm, v. 12, p. 189-206, 1980.

81. TRAN, Diep D.; GROENEVELD, A. B. Johan; MEULEN, Jan Van Der *et al.* Age, chronic disease, sepsis, organ system failure, and mortality in a medical intensive care unit. Crit. Care Med., Baltimore, v. 18, n. 5, p. 474-478, May 1990.
82. WASHINGTON, John A. The microbiological diagnosis of infective endocarditis. J. Antimicrob. Chemother., London, v. 20, suppl. A, p. 29-36, 1987.
83. WASHINGTON, J.A.; AUCKENTHALER, R.; BEREZIN, E.B. *et al.* An international multicenter Study of blood cultures practices. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., Wiesbaden, v. 11, n. 12, p. 1115-1128, Dec. 1992.
84. WASHINGTON II, John A. Blood cultures: principles and techniques. Mayo Clin. Proc., Rochester, v. 50, p. 91-98, Feb. 1975.
85. WASHINGTON II, John A.; ILSTRUP, Duane, M. Blood cultures: Issues and controversis. Rev. Infect. Dis., Boston, v. 8, n. 5, p. 792-802, Sept./Oct. 1986.
86. WEINSTEIN, Melvin P.; RELLER, L. Barth; MURPHY, James R. *et al.* The clinical significance of positive blood cultures: A comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. I. Laboratory and epidemiologic observations. Rev. Infect. Dis., Boston, v. 5, n. 1, p. 35-53, Jan/Feb. 1983.
87. WEINSTEIN, Melvin P.; MURPHY, James R.; RELLER, L. Barth *et al.* 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., Boston, v. 5, n. 1, p. 54-70, Jan/Feb. 1983.
88. WERNER, Anthony S.; COBBS, C. Glenn; KAYE Donald *et al.* Studies on the bacteremia of bacterial endocarditis. JAMA, Chicago, v. 202, n. 3, p. 199-203, Oct. 16, 1967.
89. WILSON, Michael F. Dilemmas of the clinical trial; review and critique of VA cooperative study of corticosteroid in systemic sepsis. Prog. Clin. Biol. Res., New York, v. 308, p. 847-856, 1989.
90. YOUNG, Gary P. CBC or not CBC? That is the question. Ann. Emerg. Med., Dallas, v. 15, n. 3, p. 367-371, Mar. 1986.
91. YOUNG, Lowell S.; PROCTOR, Richard A.; BEUTLER, Bruce *et al.* University of California/Davis. Interdepartament conference on Gram-negative septicemia. Rev. Infect. Dis., Boston, v. 13, p. 666-687, July/Aug. 1991.
92. ZIMMERMAN, Jerry J.; RINGER, Thomas V. Inflammatory host responses in sepsis. Crit. Care Clin., Philadelphia, v. 8, n. 1, p. 163-189, Jan. 1992.