

BACTEREMIAS POR BACILOS GRAM-NEGATIVOS *

Adrelírio J. R. Gonçalves ** Leopoldo F. Saldanha *** Silvío Henrique ***
Marcos Hoette **** Vitorino M. dos Santos *** e Lucia Emi Suzuki ****

São apresentados 31 casos de bacteremia por gram-negativos, assunto que vem merecendo muita atenção dos pesquisadores nos últimos anos. Os organismos etiológicos mais importantes que apareceram em igualdade de frequência foram Escherichia coli e Klebsiella-Aerobacter, sendo responsáveis por 58% do total das infecções, seguidos por Pseudomonas.

A porta de entrada mais freqüente foi o trato urinário em 61,3% dos casos. A infecção foi mais comum no sexo masculino e a faixa etária de 50 a 60 anos predominou.

O uso prévio de antibióticos foi um fator predisponente muito importante, seguido pelo uso de esteróides e citostáticos. As principais doenças predisponentes foram diabetes mellitus e neoplasias malignas.

Os principais fatores precipitantes foram a manipulação do aparelho urinário, com infecção prévia ou desencadeada, cirurgia do aparelho digestivo, uropatia obstrutiva e obstrução biliar.

As principais manifestações clínicas foram a presença de febre, calafrios e hipotensão arterial.

A complicação mais freqüente foi o choque bacteriano que incidiu em 58% dos casos, aproximadamente três vezes aquela relatada na literatura. As outras foram a insuficiência renal aguda, superinfecção e infecção pulmonar metastática.

Considerações terapêuticas gerais e esquemas de antibióticos são propostos para estes casos.

A mortalidade da bacteremia simples foi de 30,7% e quando associada ao choque elevou-se para 72,2%. As infecções por Pseudomonas foram 100% fatais.

INTRODUÇÃO

O estudo das bacteremias por gram-negativos é incontestavelmente assunto de grande importância, em primeiro lugar pelo aumento crescente desta patologia em vários hospitais gerais de todo o mundo, como se verifica pelas inúmeras publicações que surgiram a esse respeito nos últimos anos (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 e 10), assim como pela possibilidade de ocorrência de quadros graves no início ou durante sua

evolução. Este crescente aumento de casos de bacteremia por gram-negativos pode ser explicado pelo uso cada vez maior de antibióticos e de medicação imunossupressora, pelo alargamento da cirurgia, pela maior sobrevivência de doentes portadores de doenças malignas, e essencialmente por condições que alteram profundamente o estado imunológico do hospedeiro (3, 4, 6, 9 e 11).

* Trabalho realizado no Hospital dos Servidores do Estado.

** Médico Assistente do Serviço de Clínica Médica do H. S. E. Do Hospital Isolamento Francisco de Castro.

*** Ex-Residentes do Serviço de Clínica Médica do H. S. E.

**** Residentes do Serviço de Clínica Médica do H. S. E.

MATERIAL

O material consta apenas de 31 casos, catalogados no período de 1962 a 1968 através de critérios clínico e bacteriológico, este baseado na presença de duas hemoculturas positivas e o primeiro em dados anamnésticos e do exame físico. O número de bacteremias por nós observado neste período é muito maior que o material que será analisado; no entanto, uma falta de documentação essencialmente bacteriológica nos impediu de incluí-lo.

ORGANISMOS ETIOLÓGICOS E PORTA DE ENTRADA

Em nossa experiência *Escherichia coli* e *Klebsiella-Aerobacter* foram os organismos causadores mais freqüentes; ambos ocorreram em uma percentagem de 29% dos casos estudados, o que nos leva a concluir que mais da metade das bacteremias por gram-negativos é causada por esses dois germes que compõem o grupo coliformes-aerógenos.

Nos últimos anos tem-se notado uma incidência maior de infecções do grupo *Klebsiella-Aerobacter* (1). Clássicamente, sabe-se que o grupo *Coli* é responsável por cerca de 50% dos casos (4, 8), fato não verificado em nossa série, em que foram igualmente freqüentes esses organismos como agentes etiológicos.

Pseudomonas aeruginosa nos últimos anos tem ocupado o terceiro lugar na escala de freqüência, deslocando *Proteus* para o 4º lugar. Provavelmente esses desvios biológicos ocorrem por seleção de germes ou espécies cada vez mais resistentes e que agem freqüentemente por meca-

nismos de superinfecção. Em seguida, pela escala de freqüência, encontramos associações de *E. coli* + *P. aeruginosa*, *E. coli* + *Klebsiella*. *Paracolobactrum* e *Alcaligenes fecalis* são germes de menor incidência. Técnicas anaeróbias não foram realizadas sendo talvez um dos motivos pelos quais não tenham sido encontrados *Bacteroides*.

A porta de entrada mais freqüente foi o trato urinário em 61,3% dos casos, vindo em seguida o trato gastrointestinal. Pele, trato respiratório, aparelho genital feminino foram as portas de entrada menos freqüentes.

GRUPOS ETÁRIOS, SEXO E MORTALIDADE RESPECTIVA

Dos 31 casos por nós estudados 18 eram homens e 13 mulheres.

A bacteremia foi mais freqüente no grupo etário de 51-60 anos. A maior incidência de mortalidade foi no grupo de 41-50 anos.

Na literatura tem-se encontrado esta mesma distribuição, como em recente revisão de 303 casos da Mayo Clinic (4), em que a bacteremia era mais freqüente no sexo masculino na proporção de 2:1, sendo que 75% dos casos ocorreu em homens acima de 50 anos, o que corresponde ao grupo etário onde é mais freqüente a manipulação urológica.

FATORES PREDISPOONENTES

O uso prévio de antibióticos foi o fator predisponente mais comum por nós verificado, ocorrendo em 21 dos 31 casos estu-

PORTA DE ENTRADA		
	Nº de casos	%
Trato urinário	19	(61,3%)
Trato gastro-intestinal	7	(22,6%)
Pele	2	(6,5%)
Aparelho genital feminino	1	(3,2%)
Trato respiratório	1	(3,2%)
Ignorada	1	(3,2%)

ORGANISMOS ETIOLÓGICOS E
MORTALIDADE

	N.º CASOS	MORTAL	%
Klebsiella-Aerobacter	9	4	44
Escherichia coli	9	5	55
Pseudomonas aeruginosa	4	4	100
Proteus	3	2	66
E. coli + P. aeruginosa	2	2	100
E. coli + Klebs. — Aerobacter	2	0	0
Paracolobactrum	1	0	0
Alcaligenes fecalis	1	0	0

dados. Admite-se inclusive que o aumento do número de casos de bacteremia por gram-negativos nos últimos anos seja devido em parte ao crescente uso de antibióticos de largo espectro (3, 4, 6 e 9).

Este fato demonstra claramente que a flora gram-negativa freqüentemente age por mecanismo de superinfecção devido às suas condições biológicas de flora entérica e altamente resistente aos antibióticos e quimioterápicos. Este fato foi comprovado em nossa série desde que 21 pacientes estavam em uso prévio de antibióticos.

“Diabetes mellitus”, neoplasias malignas, litíase biliar e hiperplasia prostática foram os outros fatores predisponentes encontrados, ao lado do uso de esteróides, citostáticos e quimioterapia.

FATORES PRECIPITANTES

É, sem dúvida nenhuma, a manipulação do aparelho urinário o grande fator precipitante no desencadeamento de uma bacteremia por gram-negativo. A história de um simples cateterismo vesical prévio, de uma cirurgia prostática ou de uma cistoscopia num indivíduo geralmente idoso e que apresenta, algumas horas após, febre calafrios e hipotensão nos levam a pensar firmemente na hipótese diagnóstica de uma bacteremia por gram-negativo.

Dos 31 casos por nós estudados, 13 apresentavam indiscutível antecedente de manipulação urológica e conseqüente infecção urinária.

Outro elemento importante referido na

história desses doentes é a cirurgia do aparelho digestivo, habitat comum desses germes, principalmente intestino e vias biliares. Os indivíduos que apresentam obstrução das vias biliares ou obstrução urinária são também sérios candidatos ao desenvolvimento de uma bacteremia por gram-negativo.

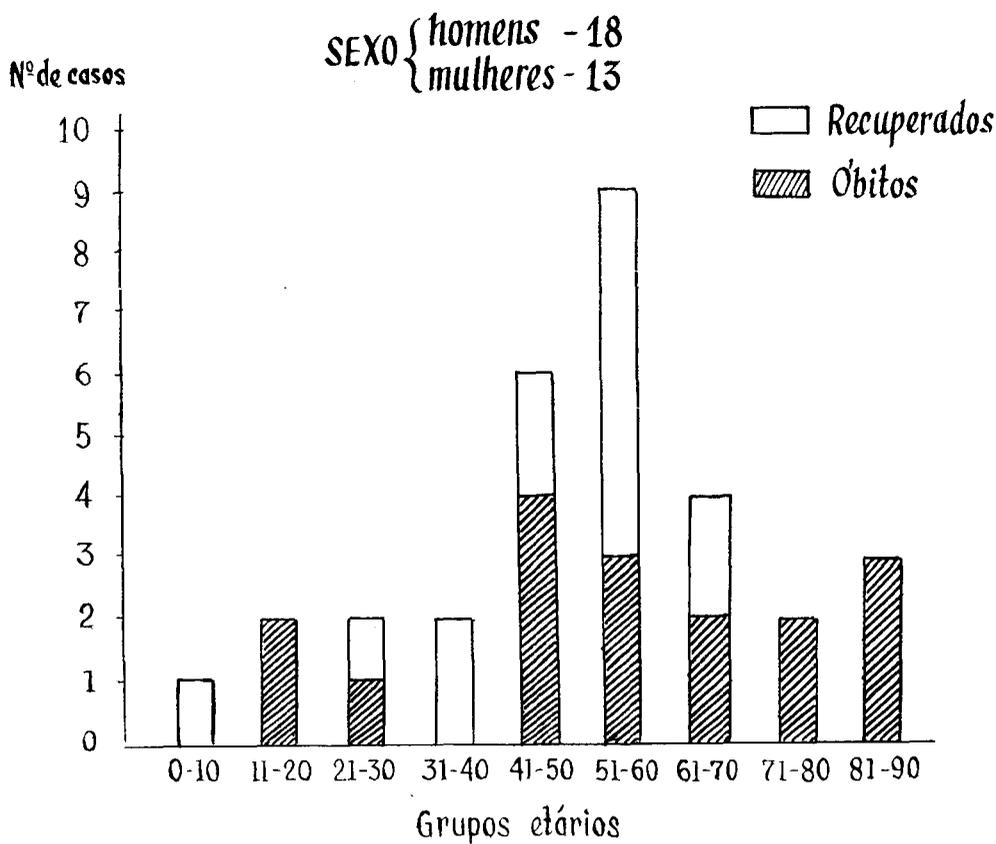
QUADRO CLÍNICO E LABORATORIAL

As manifestações clínicas essenciais exibidas por esses pacientes são febre, calafrios, taquipnéia, alteração do comportamento principalmente em pacientes idosos tais como agitação, delírio, confusão mental, torpor e até mesmo coma. A hipotensão arterial é freqüentemente observada nesses indivíduos bem como diminuição do volume urinário. Icterícia não raramente é observada. Algumas vezes cianose de extremidades e choque estão presentes e são sinais de mau prognóstico.

As septicemias causadas por *Pseudomonas* se caracterizam por apresentar leucopenia, lesões cutâneas constituídas por flictenas arroxeadas e necróticas, descritas como ectima gangrenoso, localizadas principalmente nas regiões axilar e perineal. Ocorre geralmente em doentes portadores de doença hematológica básica (agranulocitose, leucemia aguda).

As principais manifestações laboratoriais observadas são uma discreta elevação na taxa de uréia sanguínea (elevações acentuadas na uréia e creatinina denotam uma agressão renal grave), uma baixa da

GRUPOS ETÁRIOS E MORTALIDADE RESPECTIVA



reserva alcalina, moderada elevação nas taxas de transaminases.

O hemograma revelou leucocitose moderada a severa, com ausência de eosinófilos, linfopenia, desvio para a esquerda e presença de granulações e vacúolos nos neutrófilos. Quadros de leucopenia ou sugestivos de agranulocitose têm sido relatados na literatura em casos de infecções por *Pseudomonas*.

Em presença de choque, as elevações de transaminases e amilase levam à confusão diagnóstica com infarto do miocárdio ou pancreatite, respectivamente (8).

COMPLICAÇÕES

As principais complicações assinaladas foram:

1 — Choque bacteriano

2 — Insuficiência renal aguda

3 — Superinfecção

4 — Focos metastáticos pulmonares

5 — Insuficiência cardíaca

O choque bacteriano é a mais grave e a mais temível complicação de uma bacteremia por gram-negativos. O choque ocorreu em aproximadamente 58% dos casos por nós estudados. *Klebsiella-Aerobacter*, *E. coli* e *Pseudomonas aeruginosa* foram os germes gram-negativos que mais frequentemente determinaram este síndrome.

A sintomatologia do choque bacteriano de início difere da do choque habitual, caracterizando-se por pele quente, pulso cheio, febre e hipotensão arterial, podendo mesmo se manter a diurese. É a chamada fase quente do choque. Com a evolução, o paciente passa a exibir sinais de perfusão baixa, taquiplnéia mais acentuada, cianose

MORTALIDADE

	BACTEREMIA		CHOQUE BACTERIANO		TOTAIS	
		%		%		%
HOMENS	0/6	0 %	10/12	83,3%	10/18	55,5%
MULHERES	4/7	57,1%	3/6	50,0%	7/13	53,8%
TOTAIS	4/13	30,7%	13/18	72,2%	17/31	54,8%

mais evidente, pele fria, úmida e pegajosa com pulso filiforme. A pressão arterial se encontra em níveis muito baixos, queda do volume urinário, caracterizando assim o estado de choque frio, que é sempre de prognóstico muito grave.

O índice de mortalidade nos pacientes em choque é de 30-80% na literatura (4, 5, 8, 11, 12 e 13), e em nossa casuística a mortalidade foi de 83% nos homens e 50% nas mulheres.

A insuficiência renal aguda foi outra complicação freqüente e geralmente é consequência do choque, aumentando a gravidade do quadro pois limita fundamentalmente a administração de antibióticos tão importantes para o controle da infecção.

Outra complicação grave e que deve ser sistematicamente pesquisada e pensada é a superinfecção por fungos, estafilococos

COMPLICAÇÕES	N.º de casos	%
Choque	18	58,1
Insuficiência renal aguda	7	22,6
Superinfecção	4	13,0
Pneumopatia	4	13,0
Insuficiência cardíaca	3	9,7

ORGANISMOS ETIOLÓGICOS E
CHOQUE BACTERIANO

GERME	N.º CASOS	%
Klebs.-Aerob	5	27,7
E. coli	5	27,7
P. aerug.	3	16,7
Proteus	2	11,2
E. coli + P. aerug.	2	11,2
E. coli + Klebs.-Aerob.	0	0
Paracolabactrum	1	5,5
A. Fecalis	0	0
TOTAL	18	58,1

ou mesmo um outro germe gram-negativo mais resistente como o *Pseudomonas*.

Os abscessos metastáticos são mais encontrados em bacteremias por *Bacteróides* e *Pseudomonas*.

FATORES PRECIPITANTES

TIPO	N.º CASOS
Manipulação urológica	13
Cateterismo vesical	10
Cirurgia (prostatetomia)	2
Cistoscopia	1
Cirurgia do aparelho digestivo	4
Obstrução urinária	3
Obstrução biliar	2
Abôrto não-hospitalar	1
Queimadura	1
Perfuração de víscera oca	1
Gangrena do pé	1
Papilite necrotizante	1
Absceso intra-abdominal	1
Ignorados	3

FATORES PREDISPONENTES

TIPO	N.º CASOS
Uso prévio de antibióticos	21
Diabetes mellitus	7
Neoplasia maligna	5
Litíase biliar	3
Hiperplasia prostática	3
Litíase ureteral	2
Uso prévio de esteroides, citostáticos ou radioterapia (uma vez cada)	3
Arteriosclerose obliterante	2
Diversos *	8

* Cirrose hepática, colite ulcerativa, síndrome desabsortiva, bexiga neurogênica, nefropatia diabética, síndrome nefrótico, insuficiência renal, anomalia renal congênita.

ORGANISMOS ETIOLÓGICOS E PORTA DE ENTRADA

	Nº de casos	%	Trato urinário	Trato gastro-intestinal	Pele	Trato respirat.	Ap. genital feminino	Ignorado
Klebsiella-Aerobacter	9	29%	5	3		1		
E. coli	9	29%	6	2	1			
P. aeruginosa	4	12,9%	3	1				
Proteus	3	9,7%	3					
E. coli + P. aerug.	2	6,5%		1			1	
E. coli + Klebs.-Aerob.	2	6,5%	1		1			
Paracolobactrum	1	3,2%	1					
Alcaligenes Fecalis	1	3,2%						1
TOTAIS	31		19	7	2	1	1	1
%			61,3	22,6	6,5	3,2	3,2	3,2

TERAPÊUTICA

Baseia-se fundamentalmente na instituição da terapêutica específica o mais precoce possível, qualitativa e quantitativamente satisfatória, além do tratamento suportivo suplementar indispensável.

Após colheita de sangue para hemocultura e antibiograma, inicia-se a antibiótico-terapia com um dos seguintes esquemas que se seguem até a chegada dos exames solicitados.

I — Estreptomina (1 a 2 g/dia) + Tetraciclina (1.5 a 2 g/dia) ou Cloranfenicol (2 g/dia).

II — Kanamicina (1.5 a 2 g/dia) + Tetraciclina ou Cloranfenicol.

III — Quando há suspeita de que o germe causador é o *Pseudomonas* — Colistin (1.000.000 unid. 8/8 ou 12/12 h) + Tetraciclina ou Cloranfenicol.

IV — Penicilina G-20 a 80 milhões de unidades diárias, isolada ou em associação com Estreptomina ou um dos derivados da Cefalosporina C ou com a Kanamicina.

V — Ampicilina (4 g/dia, isolada ou associada com a Kanamicina).

VI — Derivados da Cefalosporina C — Cefaloridina (2 a 4 g/dia); Cefalotina (6 a 8 g/dia): são utilizados isolada ou em combinação com Penicilina G ou Kanamicina.

VII — Recentemente surgiu a Gentamicina, antibiótico de largo espectro indicado especialmente em infecções ocasionadas por *Pseudomonas*, e ainda com boa atividade sobre *E. coli* e *Klebsiella-Aerobacter*, utilizada na dose de 120 mg/24 horas.

Caso o paciente não melhore nas primeiras 24 horas, o esquema deverá ser revisado até a época do resultado do antibio-

grama, e a troca por este far-se-á somente na ausência de melhora.

Nos casos do uso desses esquemas onde o espectro amplo e doses elevadas são utilizadas, a superinfecção é uma complicação muito freqüente e sempre grave. É de boa conduta a execução diária de culturas de fezes, urina e escarro na tentativa de um diagnóstico precoce dessa complicação. Do ponto de vista clínico ela é suspeitada quando após uma resposta adequada ao esquema terapêutico instituído, houver uma brusca piora sem outra complicação que o justifique.

Na presença de infecções incontroláveis, focos abscedidos não observados devem ser procurados, e a drenagem dos mesmos é uma indicação que sempre se impõe.

Caso sobrevenha o choque, além das medidas habituais para tais casos e da terapêutica acima descrita, acrescente-se o controle hemodinâmico, com pressão venosa central contínua, uso adequado de vasopressores, corticóides, estimuladores beta-adrenérgicos e bloqueadores alfa adrenérgicos.

MORTALIDADE

O índice de mortalidade foi de aproximadamente 30,7% nos casos de simples bacteremia e de 72,2% em bacteremias acompanhadas de choque.

Pseudomonas aeruginosa, isolado ou associado a *E. coli*, levou à morte em 100% dos casos.

PROGNÓSTICO

O prognóstico depende fundamentalmente da doença básica, da presença ou não de choque, da precocidade do diagnóstico e da instalação de uma terapêutica imediata e eficaz.

S U M M A R Y

Gram-negative infection is a serious complication and a great deal of attention has been paid to it lately.

The 31 present cases of gram-negative infection. The most common organisms were Escherichia coli and Klebsiella-Aerobacter (58% of the cases) followed by the Pseudomonas group. Males were more affected than females. In 61,3% of the cases the urinary tract was the site of infection.

Previous treatment occurred in several patients, the most important being antibiotics, steroids and cytostatics.

The most frequent predisposing diseases were diabetes mellitus and malignancy.

Urinary tract manipulation (with previous infection or without it), gastrointestinal surgery and urinary or biliary obstruction were main precipitants.

Chills, fever and low blood pressure were the most frequent clinical manifestations. Shock occurred in 58% of the cases, which is a very high incidence when compared with other statistics. Acute renal insufficiency, super-infection and metastatic lung infection also occurred.

General therapeutic considerations as well as antibiotic administration schedules are suggested by the authors.

Mortality due to simple bacteremia was 30,7%, the association of bacteremia and shock raised this figure to 72,2%. Pseudomonas infection gave 100% mortality.

BIBLIOGRAFIA

- 1 — EICKOFF, T. C., STEINHAEUER, B. W. & FINLAND, M. — The Klebsiella-Enterobacter-Serratia division. Biochemical and serologic characteristics and susceptibility to antibiotics. *Ann. Int. Med.* 65: 1163, 1966.
- 2 — FINLAND, MAXWELL, JONES W. F., Jr. & BARNES MILDRED, W. — Occurrence of serious bacterial infections since introduction of antibacterial agents. *J. A. M. A.* 170: 2183, 1959.
- 3 — KATZ, S. — Infectious disease emergencies. *M. Clin. North America.* 46: 473, 1962.
- 4 — MARTIN, W. J. — Bacteremia due to gram-negative bacilli. *Journal of the Indian Medical Profession* 11: 5218, 1965.
- 5 — MC CABE, W. R. & JACKSON, G. G. — Gram-negative bacteremia. I. Etiology and ecology. II. Clinical, laboratory and therapeutic observations. *Arch. Int. Med.* 110: 847, 1962.
- 6 — MC HENRY, M. C., BAGGENSTOSS, A. H. & MARTIN, W. — Bacteremia due to gram-negative bacilli. Clinical and autopsy findings in 33 cases. *Am. J. Clin. Path.* 50: 160, 1968.
- 7 — RODGERS, D. E. — The changing pattern of life threatening microbial disease. *New England J. Med.* 261: 677, 1959.
- 8 — SHUBIN, H., & WEIL, M. H. — Bacterial shock. *J. A. M. A.* 135: 350, 1963.
- 9 — STEINHAEUER, B. W., EICKOFF, T. C., KISLAK, J. W. & FINLAND, M. — The Klebsiella-Enterobacter-Serratia division. Clinical and epidemiologic characteristics. *Ann. Int. Med.* 65: 1180, 1966.
- 10 — TILLOTSON, J. R. & LERNER, A. M. — Pneumonias caused by gram negative bacilli. *Medicine.* 45: 65, 1966.
- 11 — WAISBREN, B. A. — Gram-negative shock and endotoxin shock. Editorial. *Am. J. Med.* 36: 819, 1964.
- 12 — WAISBREN, B. A. & ARENA, J. — Shock associated with bacteremia due to gram-negative bacilli: Autopsy findings. *Arch. Int. Med.* 116: 336, 1965.
- 13 — WEIL, M. H. & SPINK, W. W. — The shock syndrome associated with bacteremia due to gram-negative bacilli. *Arch. Int. Med.* 101: 184, 1958.