

# Doença Cardiovascular Associada à Mortalidade em Idosos com Sepse Grave e Choque Séptico

Artigo Original

Cardiovascular Disease in Elderly Patients with Severe Sepsis and Septic Shock

3

Roberta Lima Lavigne de Lemos, Gláucia Maria Moraes de Oliveira, Cid Marcos Nascimento David, Paulo Henrique Godoy, Ronir Raggio Luiz, Nilo Galvis Lavigne de Lemos, Daniel Antonio Lopes Ferreira

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Prontocor Lagoa (RJ)

**Palavras-chave:** Doença cardiovascular, Idosos, Sepse

**Key words:** Cardiovascular disease, Elderly, Sepsis

## Resumo

**Objetivo:** Avaliar a associação da Doença Cardiovascular (DCV) prévia com a mortalidade de idosos com sepse grave e choque séptico.

**Métodos:** Coorte de 37 pacientes com idade  $\geq 65$  anos, portadores de sepse grave e choque séptico. Foram avaliados: SOFA nos dias 1, 3, 5, 7, 14 e 28,  $\Delta$  SOFA, APACHE II, troponina I, BNP, PCR, falências orgânicas, DCV prévia, entre outras. Para a análise estatística empregaram-se os testes t de Student, o teste exato de Fischer e o qui-quadrado, considerando-se 5% como nível de significância.

**Resultados:** A média de idade dos pacientes foi de 82 anos (DP=9), e 60% eram do sexo feminino. O diagnóstico predominante foi choque séptico (67%). O APACHE médio foi de 20 (DP=6). O SOFA nos dias 1, 3, 5, 7, 14, 28 teve, como média, respectivamente 7, 6, 4, 3, 2, 2, mostrando-se significativamente relacionados com a mortalidade apenas o SOFA dos dias 1 ( $p=0,0001$ ) e 3 ( $p=0,001$ ), bem como o  $\Delta$  SOFA entre os dias 1 e 3 ( $p=0,043$ ). O número de falências também se associou com a mortalidade, quando presentes duas ou mais falências orgânicas ( $p=0,001$ ). A presença de DCV ( $p=0,035$ ) e de BNP acima 100pg/ml ( $p=0,014$ ) mostraram associação com a mortalidade, ainda que o aumento da troponina não mostrasse o mesmo.

**Conclusão:** A presença de DCV, a piora do SOFA nas primeiras 72 horas, a evolução com duas ou mais falências orgânicas e o aumento do BNP se relacionaram com a mortalidade em idosos com choque séptico e sepse grave e deveriam ser estudados como potenciais candidatos para os modelos de predição de óbito nesses pacientes.

## Abstract

**Objective:** To study the relationship between previous cardiovascular disease and mortality in elderly patients with severe sepsis and septic shock.

**Methods:** Cohort study of 37 patients aged  $\geq 65$  years with severe sepsis and septic shock. The following were assessed: the SOFA score on days 1, 3, 5, 7, 14 and 28 and the  $\Delta$  SOFA, the APACHE II score, Troponin I, BNP levels, C-reactive protein (CRA), organ failures, and previous CVD, among others. The chi-square test, the Fisher's exact test, and Student's t test were employed in the statistical analysis. The 5% significance level was considered.

**Results:** The mean age of the patients was 82 years (SD=9) and 60% were female. Septic shock was more prevalent (67%). The mean APACHE II score was 20 (SD=6). The mean SOFA score on days 1, 3, 5, 7, 14, 28, was respectively 7, 6, 4, 3, 2, 2, proving to be significantly related to mortality on days 1 ( $p=0.0001$ ) and 3 ( $p=0.001$ ) as was the  $\Delta$  SOFA ( $p=0.043$ ). The number of organ failures was also associated with mortality when there were two or more organ failures ( $p=0.001$ ). The presence of previous CVD ( $p=0.035$ ) and a BNP level above 100pg/ml ( $p=0.014$ ) proved to be associated with mortality even though the increase in the troponin level did not indicate the same.

**Conclusion:** The presence of previous CVD, the worsening of the SOFA score in the first 72 hours, the incidence of two or more organ failures, and increased BNP levels were all related to mortality in elderly patients with severe sepsis and septic shock. Therefore, these variables should be included in the mortality prediction models in these patients.

## Introdução

A Doença Cardiovascular (DCV) é altamente prevalente, sendo a principal causa de óbito em pacientes com mais de 65 anos no Estado do Rio de Janeiro<sup>1</sup>. Em contrapartida, a sepse, uma das maiores causas de internação e mortalidade nas Unidades de Terapia Intensiva, aumentou a sua incidência anual de 164.072 pacientes em 1979 para 659.935 em 2000 nos Estados Unidos, sendo a idade média dos acometidos  $60,8 \pm 13,7$  anos<sup>2</sup>, justificando o forte envolvimento da população idosa nessa estatística.

No Brasil, estima-se que 28,9% dos pacientes que estão internados há mais de 24 horas na Unidade de Tratamento Intensivo tenham sepse grave e 51,4%, choque séptico<sup>3</sup>. Neste último, forma mais grave de apresentação da sepse, com taxa de mortalidade em cerca de 80% em alguns centros<sup>4</sup>, observa-se que idosos, quando comparados aos jovens, apresentam maior número de disfunções orgânicas e maior mortalidade, em decorrência, provavelmente, da presença de comorbidades<sup>5</sup>.

Há discordâncias nos estudos publicados sobre os fatores associados à morte em idosos com sepse. A severidade da doença aguda, as admissões prévias em UTI, a insuficiência respiratória à admissão, o número de doenças crônicas e a soma elevada de pontos na classificação sistêmica para a gravidade da doença, o APACHE II, foram relacionados à mortalidade<sup>6</sup>, bem como o estado funcional prévio gravemente comprometido, com limitações nas atividades básicas e na qualidade de vida, além da frequência de complicações durante a internação<sup>7,8</sup>. Estudo recente<sup>5</sup>, realizado numa população de idosos com choque séptico, sugere que doenças preexistentes, como a doença cardiovascular, teriam influência significativa na mortalidade e estariam envolvidas na evolução para a falência cardíaca, comum nos quadros de sepse.

Os diversos índices de prognóstico até então publicados consideram como cardiopatia prévia a disfunção cardiovascular em seu mais alto grau, como a insuficiência cardíaca classe funcional IV, visto no APACHE II<sup>9</sup>. O MODS (*Multiple Organ Dysfunction Score*)<sup>10</sup>, LODS (*The Logistic Organ Dysfunction System*)<sup>11</sup> e o SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*)<sup>12</sup>, também índices de gravidade, pontuam a disfunção cardíaca conforme a pressão arterial e a dose de aminas vasoativas necessárias, não sendo específicos para uma população de idosos. Observa-se, portanto, que nenhum deles inclui a presença de DCV, tais como hipertensão arterial sistêmica, acidente vascular encefálico, arritmias e cardiopatia isquêmica como fatores de risco para a mortalidade, fato que pode alcançar

proporções muito mais importantes na população idosa, com alta prevalência dessas comorbidades.

O SOFA (*Sepsis-related Organ Failure Assessment*)<sup>12</sup> foi inicialmente criado, em 1995, para a avaliação de morbidade em pacientes sépticos, uma vez que a sepse é a principal causa de “falência” orgânica múltipla. Com a observância de que seria facilmente aplicável também em quadros diversos da sepse, teve seu nome modificado para *Sequential Organ Failure Assessment*. Formado a partir da soma de alterações em seis diferentes sistemas, trouxe a possibilidade de mensurar a disfunção de órgãos separadamente, assim como notar a eficácia de terapêuticas voltadas para aquele sistema orgânico, além de avaliar individualmente os pacientes, defeito comum a todos os outros escores produzidos.

Diante do aumento da população idosa mundial e da alta incidência, ainda nos dias atuais de sepse grave e choque séptico, se faz necessária a identificação de fatores relacionados à mortalidade de idosos, que cada vez mais frequentemente são internados em setor de terapia intensiva e unidades cardíacas de alto risco. Nesse contexto, o presente estudo se propõe a identificar a presença de associação significativa entre a DCV prévia e a mortalidade na sepse grave e no choque séptico do idoso.

## Metodologia

Foram avaliados prospectivamente 37 pacientes internados de forma consecutiva com idade  $\geq 65$  anos, acompanhados por um período de 5 meses, portadores de sepse grave e choque séptico, segundo o Consenso de 1992<sup>13</sup>. Sepse foi considerada grave quando estava associada a manifestações de hipoperfusão tecidual, sendo que a hipotensão arterial (pressão arterial sistólica  $\leq 90$  mmHg) correspondeu ao tempo zero do estudo. Choque séptico foi considerado quando a hipotensão induzida pela sepse foi refratária à ressuscitação volêmica adequada, com conseqüente necessidade de administração de agentes vasopressores. As variáveis utilizadas foram: SOFA nos dias 1, 3, 5, 7, 14 e 28,  $\Delta$  SOFA (variação do SOFA entre os dias 1 e 3), APACHE II, dosagem de troponina I, BNP (dosados nas primeiras 48 horas após entrada no estudo), PCR, glicemia, falências orgânicas<sup>11</sup>, presença de doença cardiovascular prévia, avaliação de dependência e do déficit cognitivo<sup>14,15</sup>, tempo de permanência na UTI e necessidade de ventilação mecânica.

A presença de DCV prévia foi confirmada pelo contato com o médico assistente ou pelo uso contínuo de medicações específicas. Foram consideradas DCV

prévia: hipertensão arterial sistêmica, arritmias cardíacas, doença coronariana, disfunção miocárdica, cardiomiopatias, acidente vascular encefálico e diabetes mellitus. Todos os pacientes ou seus familiares responsáveis foram informados e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Para a análise estatística empregaram-se o teste de Mann-Whitney, o teste exato de Fischer, o qui-quadrado e a análise de sobrevivência de Kaplan-Mayer, considerando-se 5% como nível de significância.

### Resultados

A média da idade foi de 82 anos (DP=9), com mínimo de 65 anos e máximo de 99 anos, e 60% eram do sexo feminino. O diagnóstico predominante foi choque séptico em 67% dos casos

A média do APACHE foi de 20 (DP=6). O SOFA nos dias 1, 3, 5, 7, 14, 28 teve, como média, respectivamente 7, 6, 4, 3, 2, 2 (min=2 e max=15), mostrando-se significativamente relacionado com a mortalidade, o SOFA dos dias 1 (p=0,0001) e 3 (p=0,001), bem como o Δ SOFA (p=0,043) (Tabela 1).

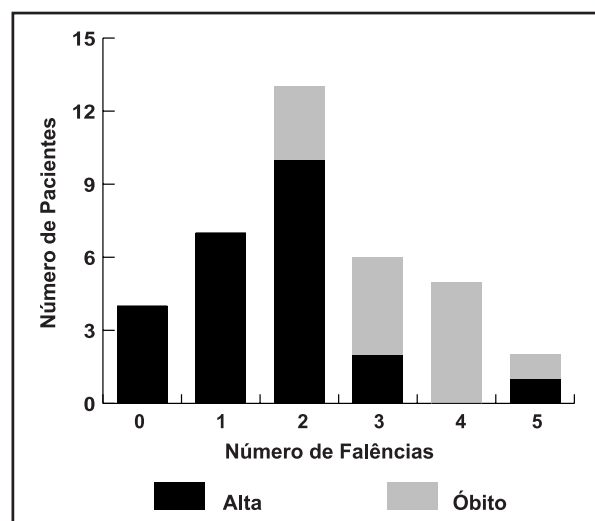
A DCV estava presente em 85% da população estudada, distribuída como apresentado na Tabela 2. Houve predominância de hipertensão arterial sistêmica que foi observada em 67% dos pacientes. Para análise estatística, as doenças cardiovasculares foram consideradas em grupo como uma variável dicotômica, dado ao pequeno tamanho da amostra. As curvas de sobrevivência para os portadores ou não

de DCV e choque séptico ou sepse grave mostraram significância estatística com teste de log-rank, apesar da pequena frequência de óbitos na ausência de DCV.

O número de falências também se associou com a mortalidade, quando presentes duas ou mais falências orgânicas (p=0,001) (Figura 1).

O aumento do BNP (p=0,014) se associou com a mortalidade, ainda que o aumento da troponina não mostrasse relação com a mesma (Tabela 3).

A idade, o sexo, o APACHE II, o número de dias de UTI, o grau de dependência, a presença de déficit cognitivo, a glicemia, a PCR e a necessidade de ventilação mecânica não se associaram com a mortalidade.



**Figura 1**  
Associação do número de falências orgânicas com a mortalidade

**Tabela 1**  
Características da amostra quanto à idade, APACHE II, SOFA e Δ SOFA\*

	Idade (anos)	APACHE II	SOFA dia 1	SOFA dia 3	Δ SOFA
Mínima	65	6	2	1	- 4
Máxima	99	44	14	15	+ 6
Média	82±9	20±6	7±4	6±4	3±7
Valor de p	0,519	0,512	0,0001	0,001	0,043

(\*) variação do SOFA entre os dias 1 e 3

**Tabela 2**  
Características da população amostral quanto às doenças cardiovasculares

	n	%
Doença cardiovascular	31	85%
Hipertensão arterial sistêmica	25	67%
Acidente vascular encefálico	16	42%
Insuficiência coronariana crônica	15	40%
Diabetes Mellitus	8	21%

**Tabela 3**  
Características da população amostral quanto à presença de doenças cardiovasculares, BNP (>100pg/ml) e troponina I positiva (> 0,1ng/ml)

	Sobreviventes	Não-sobreviventes	Valor de p
DCV	11	21	0,035
BNP	388±679	503±861	0,014
Troponina I	8	8	0,357

## Discussão

A terapia intensiva na “terceira idade” cresce exponencialmente e é, atualmente, um foco importante do interesse científico mundial e dos cuidados de saúde. Estima-se que aproximadamente 60% dos leitos de Unidades Intensivas estejam ocupados por pacientes com mais de 65 anos<sup>16</sup>. A permanência em número de dias é sete vezes maior nos idosos e a incidência de falência respiratória tratada com ventilação mecânica aumenta 10 vezes dos 55 aos 85 anos<sup>17</sup>, resultando em um número crescente de idosos necessitando cuidados intensivos.

Angus et al. reportaram<sup>2</sup> que a mortalidade geral da sepse era de 28,6%, enquanto nos pacientes com mais de 85 anos era de 38,4%. Altos índices de comorbidades, tais como hipertensão arterial sistêmica, cardiopatia isquêmica, cardiomiopatias, doença pulmonar obstrutiva crônica e doenças malignas, foram observados em pacientes com mais de 75 anos<sup>18</sup>. Aqueles com idade  $\geq 65$  anos, em outro estudo<sup>19</sup>, tinham duas vezes mais chance de apresentar pelo menos uma comorbidade, quando comparado com jovens, o que poderia justificar a maior mortalidade nesse grupo etário.

Múltiplos trabalhos demonstram que o aumento da idade está associado à maior mortalidade<sup>20,21</sup>. No entanto, vários autores observaram<sup>22</sup> que taxas de mortalidade pela sepse são semelhantes em idosos e jovens, quando as doenças de base estavam compensadas, assim como a própria sepse estava sob controle, fato que se repetiu na amostra aqui estudada: a idade não se relacionou com um pior desfecho ( $p=0,519$ ). Em muitos desses trabalhos<sup>20,21</sup>, os pacientes idosos foram estratificados por décadas (65-75 anos, 76-85 anos), feito que não foi possível reproduzir, devido ao pequeno número da amostra. Posteriormente, com o aumento da população, essa relação poderá ser feita e, só assim, poder-se-á identificar se quanto mais idoso for o paciente, maior chance ele terá de ir a óbito.

O SOFA e o APACHE II foram utilizados para tornar mais homogênea a amostra, de forma a demonstrar a gravidade dos pacientes estudados. Como observado em outro estudo<sup>23</sup>, neste trabalho O SOFA também esteve relacionado à mortalidade (Tabela 1).

Evidências anatomopatológicas sugerem um aumento da incidência de doença arterial coronariana severa nas faixas etárias maiores, assim como maior deposição de cálcio nas coronárias, podendo sugerir maior extensão de doença aterosclerótica, ainda que não manifesta<sup>24</sup>. O número

e a afinidade dos receptores adrenérgicos diminuem com o envelhecimento, causando redução das respostas inotrópicas e cronotrópicas, com maior dependência do mecanismo de Frank-Starling para aumentar o débito cardíaco em situações de estresse<sup>25</sup>. A rigidez arterial, já extensamente conhecida, leva a um incremento na pós-carga vascular de 140% e da resistência vascular sistêmica de aproximadamente 20%, o que gera a elevação dos níveis e aparecimento de um pico tardio na pressão arterial sistólica<sup>26</sup>. Em decorrência desses fatores, ocorre uma série de adaptações e remodelamentos, resultando em hipertrofia ventricular esquerda, aumento do átrio esquerdo, disfunção diastólica e diminuição das reservas miocárdicas. Assim, o idoso está predisposto ao surgimento de doenças do sistema cardiovascular, podendo ser esse um fator de grande relevância nos quadros de sepse, que exige adaptações precoces, como dilatação ventricular, muitas vezes reversível e dificultada pela disfunção diastólica, tão comum nesses pacientes. A correlação entre DCV e mortalidade nessa amostra pode sugerir que indivíduos nessa faixa etária tenham alterados os seus mecanismos de adaptação, contribuindo com a falência cardíaca durante um quadro de sepse grave.

A falência cardiovascular, tanto prévia como adquirida, tem sido apontada<sup>5</sup> como uma das grandes causas de mortalidade nos pacientes com choque séptico, sendo estudada em trabalhos recentemente publicados a relação entre o aumento do Peptídeo Natriurético tipo B (BNP) e a mortalidade<sup>27,28</sup>. Troponina I, disfunção sistólica no ecocardiograma e a presença de doenças cardiovasculares prévias também já foram apontadas como fatores que pioram o prognóstico<sup>29</sup>.

O BNP, peptídeo formado por 32 aminoácidos, está presente no cérebro de humanos, porém em muito maior quantidade nos ventrículos, e é liberado em situações de aumento da tensão nas paredes ventriculares, promovendo natriurese, vasodilatação e inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona<sup>30</sup>. Sua utilização para a definição de insuficiência cardíaca, no diagnóstico diferencial da dispnéia, foi capaz de diminuir o número de internações nas unidades de terapia intensiva e os custos, provando ser ferramenta útil no diagnóstico e tratamento dos pacientes com desconforto respiratório agudo<sup>31</sup>. Foi mostrada relação entre níveis elevados de BNP e aumento da mortalidade em vários trabalhos sobre insuficiência cardíaca e doença arterial coronariana<sup>32</sup>. Estuda-se a influência da idade, do sexo e do nível de creatinina sérica, sendo seus valores de referência ainda discutidos para pacientes idosos<sup>33</sup>.



Nesse trabalho, o BNP aumentado teve relação com a mortalidade (Tabela 3), semelhante a uma publicação recente<sup>28</sup> que mostrou correlação positiva entre o aumento do BNP, a disfunção sistólica e o óbito em pacientes com sepse grave, dado que se repetiu nas publicações de Tung et al.<sup>27</sup>, em que o aumento do BNP foi considerado fator de pior prognóstico em todos os tipos de choque. Embora possa estar aumentado, tanto na disfunção sistólica quanto na disfunção diastólica, seu aumento pode significar sofrimento cardíaco, pela sobrecarga imposta pela sepse. Justamente por ser a população deste estudo portadora, em grande parte, de DCV prévia (85%), não se sabe se os níveis de BNP já estavam aumentados antes da apresentação do quadro de sepse, fato que pode prejudicar a interpretação dos dados. No entanto, foi encontrada correlação com a mortalidade ( $p=0,014$ ). Para uma avaliação mais específica, a população do estudo deveria ser aumentada para a realização de análise multivariada, definindo o real papel do aumento do BNP nesses pacientes.

A Troponina I, proteína contrátil específica do coração, tem se mostrado<sup>29</sup> superior à CKMB para a detecção de injúrias miocárdicas menores, designando pacientes com infarto agudo do miocárdio como de alto risco, com pior prognóstico. A suspeita de que ela seria liberada na presença de quaisquer condições que levassem a um estresse agudo da massa muscular cardíaca vem sendo confirmada, uma vez que seu aumento pode ser observado em situações que não a síndrome coronariana aguda, como mostram trabalhos de Hamm et al.<sup>34</sup> e Ammann et al.<sup>35</sup>, este último na presença de choque séptico. O presente estudo não confirma esses dados, possivelmente pela limitada amostra, tendo a troponina I sido considerada variável dicotômica e ter sido dosada nas primeiras 48 horas após a detecção da hipotensão. Com o aumento da população, provavelmente tornar-se-á a correlação positiva como demonstrado em estudos anteriores.

A qualidade de vida e o nível de dependência funcional foram aventados<sup>21</sup> como fatores predisponentes para maior taxa de óbito, dado não repetido nesse trabalho, como também não foram encontrados em estudos maiores<sup>36</sup>. Grande parte da população amostral já apresentava algum grau de deficiência nas atividades de vida diária, tornando a análise estatística falseada, visto que os indivíduos entraram no estudo de forma consecutiva, não havendo grupos-controle.

A soma do número de falências se associou com a mortalidade (2 ou mais falências  $p=0,001$ ), fato corrente no quadro de sepse<sup>5</sup>, de modo que quanto maior o número de falências maior a disfunção

provocada pelo quadro agudo, reversível ou não, conferindo maior gravidade.

Visto os dados apresentados, considera-se a população idosa como uma população de características próprias, com altos índices de comorbidades, especialmente do aparelho cardiovascular, que devem ser observadas no momento da alocação prognóstica. Índices específicos para essa faixa etária deveriam ser criados com base nesses fatos, para uma melhor compreensão do comportamento dessa população diante de quadros de apresentação aguda, como a sepse grave e o choque séptico.

## Referências bibliográficas

- Oliveira GMM. Mortalidade Cardiovascular no Estado do Rio de Janeiro no período de 1980 a 2000. [Dissertação de Doutorado]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2003.
- Angus D, Linde-Zwirble WT, Lidicker J. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated cost of care. *Crit Care Med.* 2001;29:1302-310.
- Sales J, David C, Souza P, Knibel M, Hatum R, Dias F, et al. Sepsis Brazil: an epidemiological study in intensive care units. *Crit Care Med.* 2005;9(Suppl 1):P197.
- Marsh CB, Wewers MD. The pathogenesis of sepsis: factors that modulate the response to gram-negative bacterial infection. *Clin Chest Med.* 1996;17:183-193.
- Godoy PH. Associação da doença cardiovascular preexistente com a mortalidade no paciente idoso com choque séptico. [Dissertação de Mestrado]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2003.
- Rockwood K, Noseworthy TW, Gibney RT, et al. One-year outcome of elderly and young patients admitted to intensive care units. *Crit Care Med.* 1993;21:687-91.
- Goldstein RL, Champion EW, Thibault GE, Mulley AG, Skinner E. Functional outcomes following intensive care. *Crit Care Med.* 1986;14:783-88.
- Meindersl AJ, Van Der Hoeven JG, Leung DM, Byrick RJ. The outcome of prolonged mechanical ventilation in elderly patients: are the efforts worthwhile? *Age Ageing.* 1996;25:353-56.
- Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, Zimmerman JE, Bergner M, Bastos PG, et al. APACHE II: a severity of disease classification system. *Critic Care Med.* 1985;13:818-29.
- Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med.* 1995;23:1638-652.
- Le Gall JR, Brun-Buisson C, Trunet P, Laturnerie J, Chantreau S, Rapin M. Influence of age, previous health status, and severity of acute illness on outcome from intensive care. *Crit Care Med.* 1982;10:575-77.

12. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/ failure. On behalf of the working group on sepsis-related problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intens Care Med.* 1996;22:707-10.
13. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992;20:864-74.
14. Katz S, Ford A, Moskowitz RW. Studies of illness in the aged: the index of ADL; a standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA.* 1963;185:914-16.
15. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist.* 1969;9:179-86.
16. Angus DC, Kelly MA, Schmidt RJ, White A, Popovich J, for the Committee on manpower for pulmonary and critical care societies (COMPACCS): Current and projected work-force requirements for care of the critically ill and patients with pulmonary disease: can we meet the requirements of an aging population? *JAMA.* 2000;284:2762-770.
17. Behrendt CE. Acute respiratory failure in United States: incidence and 31-day survival. *Chest.* 2000;118:1100-105.
18. Ely EW, Angus DC, Williams MD, Bates BD, et al. Dotrecogin alfa (activated) treatment of older patients with severe sepsis. *Clin Infect Dis.* 2003;37:187-95.
19. Martin GS, Mannino DM, Moss M. Effect of age on the development and outcome with sepsis. [Abstract]. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:A837.
20. Raffin TA. Intensive care unit survival of patients with systemic illness. *Am Rev Respir Dis.* 1989;140:28-35.
21. Van Den Noortgate N, Vogelaers D, Afschrift M, Colardyn F. Intensive care for very elderly patients: outcome and risk factors for in-hospital mortality. *Age Ageing.* 1999;28:253-56.
22. Harbarth S, Garbino J, Pugin J, et al. Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. *Am J Med.* 2003;115:529-35.
23. Kajdacsy-Balla AC, Amaral FMA, Moreno R, Artigas A, Cantraine F, Vincent JL. Use of the sequential organ assessment score as a severity score. *Crit Care Med.* 2005;31:243-49.
24. Huang H, Virmani R, Younis H, et al. The impact of calcification on the biomechanical stability of atherosclerotic plaques. *Circulation.* 2001;103:1051-1056.
25. Nussbacher A, Gerstenblith G, O'Connor FC, et al. Hemodynamic effects of unloading the old heart. *Am J Physiol.* 1999;277:H1863-871.
26. Nichols WM, O'Rourke MF, Avolio AP, et al. Effects of age on ventricular-vascular coupling. *Am J Cardiol.* 1985;55:1179-184.
27. Tung RH, Garcia C, Morss AM, Pino RM, et al. Utility of B-type natriuretic peptide for evaluation of intensive care unit shock. *Crit Care Med.* 2004;32:1643-647.
28. Charpentier J, Luyt CE, Fulla Y, Vinsonneau C, Cariou A, Grabar Sophie, et al. Brain Natriuretic peptide: a marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis. *Crit Care Med.* 2004;32:660-65.
29. Villela PB, Godoy PH, Crasto MCV, Pantoja MR, Luiz RR, Faria MRSS, Oliveira GMM. Associação da disfunção cardíaca com a mortalidade em idosos com choque séptico. *Rev SOCERJ.* 2005;18:70-76.
30. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med.* 2005;339:321-28.
31. Muller C, Scholer A, Laule-Kilian K, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med.* 2004;350:647-54.
32. Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2001;345:1014-1021.
33. McLean AS, Huang SJ, Nalos M, Tang B, et al. The confounding effects of age, gender, serum creatinina, and electrolyte concentrations on plasma B-type natriuretic peptide concentrations in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2003;31:2611-618.
34. Hamm CW, Giannitsis E, Katus HA. Cardiac troponin I elevations in patients without acute coronary syndromes. *Circulation.* 2002;106:2871-872.
35. Ammann P, Fehr T, Minder EI, Gunter C, et al. Elevation of troponin I in sepsis and septic shock. *Intens Care Med.* 2001;27:965-69.
36. Champion EW, Mulley AG, Goldstein RL, Barnett GO, Thibault GE. Medical intensive care for the elderly. A study of current use, costs and outcomes. *JAMA.* 1981;246:2052-2056.