

BACTEREMIAS EM PACIENTES INTERNADOS EM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

ADRIANA OLIVEIRA GUILARDE*, MARÍLIA DALVA TURCHI, CELINA MARIA TURCHI MARTELLI, MARIUSA GOMES BORGES PRIMO, LINDON JOHNSON DE ABREU BATISTA

Trabalho realizado no Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública e no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás.

RESUMO

OBJETIVO. Avaliar a incidência de bacteremias, seu perfil de suscetibilidade antimicrobiana, e fatores associados ao óbito, em hospital universitário, no período de 1º de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2001.

MÉTODOS. Coorte retrospectiva. Pacientes maiores de 1 ano de idade, com bacteremia laboratorialmente confirmada e clinicamente significativa foram incluídos no estudo. Realizada análise de sobrevida multivariada, seguindo o modelo de riscos proporcionais de Cox.

RESULTADOS. Foram detectados 295 episódios de bacteremia. O patógeno mais freqüente foi o *Staphylococcus aureus*: 118 (40%), com 55,9% de MRSA. A letalidade pela bacteremia foi de 34,5%. Os fatores de risco independentes para o óbito foram terapia inicial inadequada (HR ajustado 2,05 IC 95%: 1,25-3,36) e gravidade da apresentação clínica (HR ajustado 5,52 IC 95%: 3,15-9,69).

CONCLUSÃO. Nosso estudo mostrou elevada letalidade associada a bacteremia, com alta freqüência de MRSA. A terapia inicial inadequada e a gravidade da apresentação clínica foram fatores de risco independentes para o óbito pela bacteremia.

UNITERMOS: Bacteremia. *Staphylococcus aureus*. Infecção hospitalar. Sobrevida.

*Correspondência:

Rua 227, Qd. 67A, Lote 3 e 4,
Apto 1503 – Cep: 74605-080
Goiânia – Goiás
Tel: (62) 3202-0500
Fax: (62) 3202-0500
guilardi@cultura.com.br

INTRODUÇÃO

A identificação de bactérias em amostras de sangue representa importante recurso diagnóstico em doenças infecciosas. A bacteremia pode indicar a disseminação de infecção, cuja expressão clínica pode variar desde quadros leves e autolimitados até o óbito³⁵. As infecções da corrente sanguínea (ICS) no ambiente hospitalar geralmente são indicativas de eventos graves, com letalidade atribuída em torno de 35%, prolongamento da internação hospitalar e custos adicionais elevados por sobrevivente^{22,25}. Tendência de aumento das ICS tem sido descrita nos últimos anos por vários autores^{19,26,27}. Apesar de extensa literatura internacional sobre ICS, sobretudo na última década^{2,8,9,10,13,24,26}, os estudos brasileiros são escassos e muitas vezes são realizados a partir de vigilância microbiológica laboratorial, sem vinculação com dados clínicos, ou tendo como objeto de estudo apenas as infecções nosocomiais^{20,30-32}. Este artigo tem como objetivo avaliar a incidência de ICS laboratorialmente confirmada e clinicamente significativa em pacientes internados no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC/UFG), reconhecer as principais bactérias isoladas, identificar o perfil de suscetibilidade antimicrobiana e analisar os fatores prognósticos para o óbito.

MÉTODOS

Delineamento: coorte retrospectiva de pacientes com bacteremia laboratorialmente confirmada, internados no HC/UFG, no período de 1º de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2001. O HC/UFG é um hospital de cuidados terciários, com 12.000 admissões/ano e, aproximadamente, 300 leitos. Pacientes com hemoculturas positivas foram identificados a partir do

Laboratório de Microbiologia do hospital e avaliados pelo profissional da equipe de controle de infecção hospitalar. Foram coletadas informações relativas ao quadro clínico e possíveis fatores relacionados com a letalidade pela bacteremia.

Crítérios de inclusão: pacientes com idade superior a 1 ano, com ICS laboratorialmente confirmada e clinicamente significativa, conforme os critérios definidores de infecção de corrente sanguínea do *Centers for Disease Control*(CDC)¹¹.

Definições: As infecções foram classificadas como hospitalares quando estabelecidas após a admissão hospitalar, não estando associadas com complicação ou extensão de infecção já presente na admissão; e quando se manifestavam após a alta, mas estavam relacionadas com a internação prévia¹¹. Bacteremias que ocorreram nas primeiras 48 horas de internação, em pacientes admitidos com infecção hospitalar de outra instituição, foram classificadas como de origem interinstitucional e, no momento da análise de fatores prognósticos para o óbito, foram agrupadas com as infecções hospitalares.

A gravidade da bacteremia foi classificada de acordo com os seguintes parâmetros³: febre ou hipotermia: temperatura axilar >38°C ou <36°C, respectivamente; sepse: presença de duas ou mais das seguintes condições: temperatura axilar >38°C ou <36°C, freqüência cardíaca maior que 90 bpm, freqüência respiratória maior que 20 ipm ou PaCO₂ <32 mmHg, contagem de leucócitos >12.000 leucócitos/mm³ ou <4.000 leucócitos/mm³, ou >10% de formas imaturas; sepse grave: sepse associada à disfunção de órgão, hipoperfusão ou hipotensão; choque séptico: hipotensão induzida pela sepse, que persiste apesar da reposição adequada de fluidos.

Quanto à fonte, as ICS foram classificadas como primárias quando não estavam relacionadas com outro foco infeccioso ou quando relacionadas à infecção no sítio do acesso intravascular¹¹. As ICS

relacionadas ao cateter compreendiam os casos em que o mesmo germe isolado na cultura do segmento do cateter fosse isolado no sangue periférico, sem nenhuma outra fonte aparente para a bacteremia²³.

Foram consideradas as seguintes doenças e/ou condição de base: insuficiência renal crônica, insuficiência hepática, diabetes mellitus, doença do colágeno, tumor sólido, doença hematológica, onco-hematológica e terapia imunossupressora. A presença de terapia antimicrobiana prévia foi considerada quando houve uso de qualquer antibiótico dentro de 30 dias antes da bacteremia. Terapêutica antimicrobiana inicial adequada foi definida pelo uso de droga para a qual a bactéria foi sensível *in vitro*, nas primeiras 48 horas após a coleta da hemocultura²⁸.

Letalidade associada à bacteremia foi caracterizada pela morte do paciente durante o tratamento da infecção da corrente sanguínea e a morte não pôde ser diretamente atribuída a qualquer outra causa¹⁴. Os pacientes foram avaliados até a alta ou até o óbito.

Isolamento e caracterização microbiana: as hemoculturas foram processadas em sistema automatizado Bactec 9120 (Becton Dickinson). As amostras positivas foram submetidas à coloração pelo gram e semeadas em meios seletivos (ágar MacConkey, ágar manitol, ágar sangue). A identificação da espécie bacteriana e seu perfil de suscetibilidade foi realizada pelo MicroScan-4. A suscetibilidade antimicrobiana foi determinada de acordo com as recomendações do NCCLS²¹.

Para a análise dos dados, foram utilizados os seguintes programas: *FoxPro for Win*, *Epilnfo 6.04d* e *Statistical Package for Social Science (SPSS/PC)* versão 8.0. Foram utilizadas medidas de tendência central e dispersão para variáveis contínuas; distribuição percentual com respectivos intervalos de confiança para variáveis categóricas. Aplicados teste do Qui-quadrado ou teste de Fisher para avaliar diferenças de proporções. Para avaliação da letalidade associada à bacteremia, foi realizada análise de sobrevida multivariada, seguindo o modelo de riscos proporcionais de Cox¹⁶. Variáveis com $p < 0,10$ na análise univariada foram submetidas à análise multivariada, com cálculo do *hazard ratio* (HR) ajustado. A significância estatística foi definida por $p < 0,05$ para todos os testes estatísticos.

RESULTADOS

No período do estudo, foram detectados 326 pacientes com 368 hemoculturas positivas, em 24.103 admissões. Dos 326 pacientes, 28 não tinham informações suficientes no prontuário, para avaliação do significado clínico da bacteremia, e sete pacientes foram excluídos pela idade inferior a 1 ano. Em 33 pacientes, as bactérias isoladas foram classificadas como contaminantes.

Dessa forma, 258 pacientes com 295 episódios de bacteremia clinicamente significativa foram analisados. A incidência de ICS laboratorialmente confirmada e com significado clínico foi de 1,1/100 admissões no período. Pacientes do sexo masculino representaram 55,8% (n=144). A média de idade foi de 47 anos e intervalo interquartil (IQR 25%-75%) de 31 a 65 anos.

Tempo de internação pré-bacteremia e tempo de permanência hospitalar apresentaram distribuição assimétrica. A média (dp) e a

mediana do tempo de permanência pré-bacteremia foram de 17 (31) e 9 dias, respectivamente. Para o tempo de permanência total, estes valores foram, respectivamente, de 36 (39) e 28 dias. As ICS hospitalares representaram 75,3% dos episódios (n=222). As infecções de origem interinstitucional totalizaram 18 episódios.

A apresentação clínica no momento da detecção da bacteremia foi a seguinte – febre ou hipotermia: 23 (7,8%), sepse: 145 (49,5%); sepse grave: 65 (22,2%); choque séptico: 60 (20,5%). As bacteremias primárias representaram 29,6% dos casos, sendo 39 deles relacionados com infecção do cateter venoso central. Os patógenos encontrados nas ICS primárias foram o *S. aureus* (52,9%), *Staphylococcus coagulase negativa* (8,0%) e gram-negativos (39%).

As bacteremias secundárias contribuíram com 207 episódios, dos quais 91 (30,9%) foram de origem pulmonar. O *S. aureus* e a *P. aeruginosa* foram os microrganismos mais frequentes nas bacteremias de fonte pulmonar: 40,7% e 15,4%, respectivamente. Outras fontes secundárias, de acordo com a frequência, foram: aparelho gastrointestinal (10,5%); trato urinário (8,8%); pele e partes moles (7,1%); sítio cirúrgico (5,4%); aparelho cardiovascular (2,7%); osso/articulação (2,4%) e outras fontes (2,4%).

As bactérias isoladas com maior frequência são mostradas na Tabela 1. O *S. aureus* foi a bactéria predominante, com 118 episódios, totalizando 40% de todas as bacteremias verdadeiras. Cinco pacientes apresentaram bacteremia polimicrobiana, com isolamento simultâneo de dois microrganismos na mesma amostra de hemocultura. Em relação ao perfil de suscetibilidade antimicrobiana, evidenciou-se alta incidência de *S. aureus* resistente à metilina (MRSA): 66 dos 118 isolados. (55,9% IC 95% 46,5-64,9). Os *S. aureus* hospitalares totalizaram 94 episódios, sendo 57 (60,6% IC 95% 50-70,4) deles resistentes à metilina. O padrão de resistência das bactérias mais frequentes pode ser observado na Tabela 2.

Na avaliação das hemoculturas, os *Staphylococcus coagulase negativa* (SCN) totalizaram 46 episódios (13,5%), ocupando o segundo lugar entre os 340 episódios inicialmente identificados. Após a análise do quadro clínico associado à bacteremia, apenas 12 episódios de bacteremia por SCN foram considerados verdadeiros. Trinta e quatro episódios de bacteremia por SCN enquadraram-se nos critérios de contaminante.

Cento e trinta e seis pacientes morreram durante o período de acompanhamento. A letalidade geral foi de 52,7% e a letalidade associada à bacteremia foi de 34,5% (89 óbitos dentre os 258 pacientes). Dentre os pacientes que evoluíram para o óbito, 75% morreram nos primeiros sete dias após a bacteremia. A análise univariada não demonstrou diferença da letalidade associada à bacteremia em relação ao sexo, doença de base, local de aquisição da bacteremia (nosocomial versus comunitária) e número de episódios de bacteremia.

As variáveis que mostraram associação com óbito, em análise univariada, foram: idade, terapia antimicrobiana inicial inadequada, fonte secundária e a gravidade do quadro clínico apresentado no dia da bacteremia, representada por sepse grave ou choque

Tabela 1 – Bactérias isoladas com maior frequência nas hemoculturas no período de 2000 a 2001 (n=295)

Bactéria	Nº de isolados (%)	Nosocomial (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	118 (40,0)	94 (79,7)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	27 (9,2)	20 (74,1)
<i>Enterobacter spp.</i>	22 (7,5)	18 (81,8)
<i>Escherichia coli</i>	22 (7,5)	11 (50,0)
<i>Klebsiella spp</i>	21 (7,1)	17 (80,9)
<i>Acinetobacter spp.</i>	12 (4,1)	10 (83,3)
<i>Staphylococcus coagulase negativa</i>	12 (4,1)	10 (83,3)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	11 (3,7)	09 (81,8)
<i>Serratia spp.</i>	09 (3,1)	08 (88,9)
<i>Pseudomonas spp.</i>	06 (2,0)	05 (83,3)

Tabela 2 – Perfil de resistência de bactérias hospitalares isoladas em hemoculturas, no período de 2000 a 2001

Bactérias	Resistentes/total de isolados	% (IC 95%)
S. aureus		
Oxacilina	57/94	60,6 (50,0-70,4)
P. aeruginosa		
Amicacina	09/20	45,0 (23,8-67,9)
Ceftazidima	10/20	50,0 (27,8-72,1)
Ciprofloxacina	07/20	35,0 (16,3-59,0)
Imipenem	05/20	25,0 (9,6-49,4)
Enterobacter spp.		
Amicacina	04/18	22,2 (7,4-48,1)
Ceftazidima	05/9 ^a	55,6 (4,4-42,3)
Ciprofloxacina	03/18	16,7 (4,4-42,3)
Imipenem	04/15 ^a	26,7 (8,9-55,2)
Klebsiella spp		
ESBL ^b	1/17	5,9 (0,3-30,7)
E. coli		
ESBL ^b	3/11	27,3 (7,3-60,7)

a: Apenas estas amostras foram testadas para o respectivo antibiótico

b: Considerou-se positiva a pesquisa de ESBL se houve MIC ≥ 2 µg/ml para qualquer uma das seguintes drogas: cefotaxima, ceftiaxone, ceftazidima e aztreonam

séptico (Tabela 3). Estas variáveis foram analisadas em modelo multivariado de regressão de riscos proporcionais de Cox. As variáveis que permaneceram associadas ao óbito pela bacteremia foram: terapia antimicrobiana inicial inadequada (HR ajustado 2,05 IC 95% 1,25-3,36) e a gravidade do quadro clínico no dia da bacteremia, definido pela presença de sepse grave ou choque séptico (HR ajustado 5,53 IC 95% 3,15-9,69).

DISCUSSÃO

Evidenciamos predominância de microrganismos gram-negativos nas ICS, de forma semelhante aos resultados publicados em estudo multicêntrico, de base laboratorial, na América Latina³⁰. Em estudo de hospital universitário paulista, também predominaram as bactérias gram-negativas³⁴. Já em registros de hospital

de ensino de Porto Alegre, RS, os patógenos gram-positivos foram mais freqüentes nas hemoculturas³².

Estudos norte-americanos apontam para o predomínio de gram-positivos nas bacteremias, notadamente pelo expressivo aumento do *Staphylococcus coagulase negativa* e de *Enterococcus spp.* nos últimos anos^{9,18}. Quanto ao predomínio do *S. aureus* em bacteremias nosocomiais, resultados semelhantes aos nossos foram descritos em hospitais da região sul e sudeste brasileira^{5,32,34}.

Dados recentes do Programa de Vigilância Antimicrobiana Sentry confirmam a importância do *S. aureus* em ICS. Este agente assumiu o primeiro lugar entre as bactérias isoladas nas hemoculturas, não só em hospitais brasileiros, como em outros centros da América Latina, representando 21,3% do total de bactérias isoladas, sendo aproximadamente um terço delas resistente à oxacilina³⁰.

A elevada proporção de MRSA em nosso estudo é motivo de preocupação. Índices semelhantes aos nossos têm sido descritos^{6,34,38}. Em relação à bacteremia por *Staphylococcus coagulase negativa* (SCN), a distinção entre bacteremia verdadeira ou contaminação nem sempre é facilmente estabelecida. Apesar dos relatos freqüentes sobre a importância do SCN nas bacteremias nosocomiais^{9,18,26}, estes agentes foram considerados contaminantes em grande parte da nossa casuística.

A pequena proporção de bacteremias por SCN considerada verdadeira (26%) provavelmente deve-se à adoção dos critérios do CDC para ICS¹¹. Nossos resultados não diferem dos descritos por Thylefors et al³³. Estes autores evidenciaram, em análise de revisão, que o SCN foi contaminante em 69% a 94% das hemoculturas em estudos americanos e europeus.

Na avaliação da resistência da *P. aeruginosa*, incluímos apenas as bacteremias hospitalares. Deve-se considerar que o pequeno número de bactérias identificadas fornece estimativas pouca precisas quanto ao padrão de suscetibilidade, sendo 50% (IC 95% 27,8-72,1) de resistência ao ceftazidime e 25% (IC 95% 9,6-49,4) de resistência ao imipenem. O perfil de resistência encontrado para a *P. aeruginosa* é superponível ao descrito pelo Sentry para amostras brasileiras, as quais foram resistentes ao ceftazidime em 30,7%, (IC 95% 24,3-37,9) e resistentes ao imipenem em 18% (IC 95% 12,9-24,4)³⁰.

Nesta coorte, 52,7% dos pacientes morreram, sendo que 34,5% dos óbitos foram associados à bacteremia, resultados compatíveis com os dados da literatura^{12,18,31}. Na análise dos fatores prognósticos para o óbito, nosso estudo apresentou limitação em não avaliar a gravidade da doença de base. A doença de base foi analisada de forma dicotômica (presença ou ausência), entretanto é provável que diferentes agravos contribuam de forma diferenciada para o risco de morrer. Além disso, considerando o tamanho da nossa amostra, optamos por não analisar a probabilidade de óbito em relação à bactéria isolada.

CONCLUSÃO

O presente estudo possibilitou identificar os principais patógenos das ICS no HC/UFG. O conhecimento destes agentes, com os seus respectivos padrões de suscetibilidade, é importante instrumento de orientação para a terapêutica antimicrobiana empírica inicial. Diagnóstico tardio e tratamento inicial inadequa-

Tabela 3 – Fatores prognósticos para o óbito associado a bacteremia

	Óbito associado a bacteremia		HR (IC 95%)	p
	Sim n=89 (%)	Não n=169 (%)		
Média idade em anos (dp)	52 (20,2)	44 (20,7)	—	<0,01
Sexo				
Masculino	52 (36,1)	92 (63,9)	1,2 (0,7-1,9)	0,54
Feminino	37 (32,5)	77 (67,5)		
Doença de base				
Sim	41 (31,5)	89 (68,5)	1,6 (1,0-2,5)	0,06
Não	48 (37,5)	80 (62,5)		
Bacteremia				
Hospitalar	74 (35,9)	132 (64,1)	1,3 (0,7-2,5)	0,38
Comunitária	15 (28,8)	37 (71,2)		
Terapia antimicrobiana inicial				
Inadequada	47 (42,7)	63 (57,3)	1,8 (1,1-2,9)	0,02
Adequada	37 (27,2)	99 (72,8)		
Bacteremia				
Secundária	70 (39,8)	106 (60,2)	2,4 (1,3-4,6)	<0,01
Primária	19 (23,5)	62 (76,5)		
Quadro clínico				
Sepse grave / choque séptico	67 (62,0)	41 (38,0)	5,6 (3,3-9,5)	<0,01
Febre / sepsse	21 (14,2)	127 (85,8)		

do foram associados ao pior prognóstico. Outros fatores possivelmente associados à evolução desfavorável, bem como o impacto de medidas preventivas, deveriam ser avaliados em estudos prospectivos futuros. Entretanto, considerando a elevada letalidade associada às ICS, nosso estudo aponta para a necessidade de vigilância microbiológica efetiva e investimentos em medidas preventivas.

Conflito de interesse: não há.

SUMMARY

BACTEREMIAS AT A TEACHING HOSPITAL: ETIOLOGY, ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY PATTERN AND RISK FACTORS FOR MORTALITY

OBJECTIVE. To evaluate the frequency and profile of bacteremia, its antimicrobial susceptibility and to analyze predictors of mortality in bloodstream infections (BSI) at this Teaching Hospital from January 1, 2000 to December 31, 2001.

METHODS. Design: retrospective cohort. Patients over one year old with clinically significant episodes of BSI which were microbiologically documented were included in the study. The Cox proportional hazards risk model was applied to identify prognostic factors related to death by bacteremia.

RESULTS. A total of 295 episodes of BSI were detected. The most common pathogen was *S. aureus*: 118 (40.0%), with 55.9% of MRSA. Mortality associated with bacteremia was 34.5%. Independent predictors of mortality were: inadequate initial therapy (HR adjusted 2.05 IC95%: 1.25-3.36) and severity of the clinical manifestations (HR adjusted 5.52 IC95%: 3.15-9.69).

CONCLUSION. This study disclosed high mortality rates due to BSI and a high frequency of MRSA. Inadequate initial therapy and severity of clinical manifestations were significantly and independently associated with mortality. [Rev Assoc Med Bras 2007; 53(1): 34-8]

KEY WORDS: Bacteremia. *Staphylococcus aureus*. Nosocomial infection. Survival.

REFERÊNCIAS

1. Angus DC, Wax RS. Epidemiology of sepsis: an update. Crit Care Med. 2001;29:S109-S116.
2. Baine WB, Yu W, Summe JP. The epidemiology of hospitalization of elderly americans for or bacteremia in 1991-1998: Application of Medicare Claims Data. Ann Epidemiol. 2001;11:118-26.
3. Bone R, Balk RA, Cerra FB. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Chest. 1992;101:1644-55.
4. Bustamante-Teixeira MT, Faerstein E, Latorre MR. Técnicas de análise de sobrevivência. Cad Saúde Pública. 2002;18:579-94.
5. Camargo LF, Strabelli TM, Ribeiro F, Mendes CM, Uip D, Belloti G, Pileggi F. Bacteremias hospitalares no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP: estudo retrospectivo de quatro anos consecutivos. Rev Hosp CLIn Fac Med São Paulo. 1994;49:168-72.
6. Conterno LO, Wey SB, Castelo A. Risk factors for mortality in *Staphylococcus aureus* bacteremia. Infect Control Hosp Epidemiol. 1998;19:32-7.
7. Cookson B. Controversies: is it time to stop searching for MRSA? BMJ. 1997;314: 664.
8. Correa L, Pittet D. Problems and solutions in hospital-acquired bacteraemia. J Hosp Infect. 2000;46:89-95.

9. Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, Pfaller MA, Jones RN, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis. *Clin Infect Dis*. 1999;29:239-44.
10. Fluit AC, Jones ME, Schmitz FJ, Acar J, Gupta R, Verhoef J. Antimicrobial susceptibility and frequency of occurrence of clinical blood isolates in Europe from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1998. *Clin Infect Dis*. 2000;30:454-60.
11. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control*. 1988;16:128-40.
12. Geerdes HF, Ziegler D, Lode H, Hund M, Loehr A, Fangmann W, Wagner J. Bacteremia in 980 patients at a university hospital in Berlin: prospective studies during 4 selected years between 1979 and 1989. *Clin Infect Dis*. 1992;15:991-1002.
13. Harbarth S, Ferrière K, Hugonnet S, Ricou B, Suter P, Pittet D. Epidemiology and prognostic determinants of bloodstream infections in surgical intensive care. *Arch Surg*. 2002;137:1353-9.
14. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest*. 2000;118:146-55.
15. Karchmer AW. Nosocomial bloodstream infections: organisms, factors, and implications. *Clin Infect Dis*. 2000;31:S139-43.
16. Kleinbaum D. The Cox proportional hazards model and its characteristics. In: Kleinbaum D. *Survival analysis: self-learning text*. New York: Springer-Verlag; 1996. p.83-128.
17. Kollef MH. Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clin Infect Dis*. 2000;31:S131-S8.
18. Lark RL, Chenoweth C, Saint S, Zemencuk JK, Lipsky BA, Plorde JJ. Four year prospective evaluation of nosocomial bacteremia: epidemiology, microbiology, and patient outcome. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2000;38:131-40.
19. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003;348:1546-54.
20. Moreira M, Medeiros EAS, Pignatari ACC, Wey SB, Cardo DM. Efeito da infecção hospitalar da corrente sanguínea por *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina sobre a letalidade e o tempo de hospitalização. *Rev Assoc Med Bras*. 1998;44:263-8.
21. National Committee for Clinical Laboratory Standards. NCCLS. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. 5th ed. NCCLS:20(2):document 2000;M7-A5.
22. Orsi GB, Stefano LD, Noah N. Hospital-acquired, laboratory-confirmed bloodstream infection: increased hospital stay and direct costs. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002;23:190-7.
23. Pearson ML. Guideline for prevention of intravascular device-related infections. Part I. Intravascular device-related infections: An overview. *Am J Infect Control*. 1996;24:262-77.
24. Pittet D, Li N, Woolson RF, Wenzel RP. Microbiological factors influencing the outcome of nosocomial bloodstream infections: a 6-year validated, population-based model. *Clin Infect Dis*. 1997;24:1068-78.
25. Pittet D, Tarara D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients: excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA*. 1994;271:1598-601.
26. Pittet D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections. secular trends in rates, mortality, and contribution to total hospital deaths. *Arch Intern Med*. 1995;155:1177-84.
27. Reacher MH, Shah S, Livermore DM, Wale MCI, Graham C, Johnson A, et al. Bacteraemia and antibiotic resistance of its pathogens reported in England and Wales between 1990 and 1998: trend analysis. *BMJ*. 2000;320:213-16.
28. Romero-Vivas J, Rubio M, Fernandez C, Picazo JJ. Mortality associated with nosocomial bacteremia due to methicilin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*. 1995;21:1417-23.
29. Rupp ME, Archer GL. Coagulase-Negative Staphylococci: pathogens associated with medical progress. *Clin Infect Dis*. 1994;19:231-45.
30. Sader HS, Jones RN, Baiocchi SA, Biedenbach DJ. Four-year evaluation of frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns of bacteria from bloodstream infections in Latin American medical centers. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2002;44:273-80.
31. Salomão R, Castelo Filho A, Pignatari AC, Wey SB. Nosocomial and community acquired bacteremia: variables associated with outcomes. *Rev Paul Med*. 1993;111:456-61.
32. Silbert S, Matte U, Barcellos SH, Goldim JR. Hemoculturas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre: uma análise de seis meses. *Revista HCPA Fac Med Univ Fed Rio Gd Sul*. 1996;16:28-30.
33. Thylefors JD, Harbarth S, Pittet D. Increasing bacteremia due to coagulase-negative Staphylococci: fiction or reality? *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1998;19:581-89.
34. Tresoldi AT, Branchini MLM, Moreira Filho DC, Padoveze M, Dantas SPE, Reginato L, Nowakowski A, Oliveira UM, Trabasso P. Relative frequency of nosocomial microorganisms at Unicamp University Hospital from 1987 to 1994. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1997;39:333-36.
35. Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, Mirrett S, Reimer LG, Parmigiani G, et al. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis*. 1997;24:584-602.
36. Wenzel RP, Edmond MB. The impact of hospital-acquired bloodstream infections. *Emerg Infect Dis*. 2001;7:174-77.
37. Wenzel RP, Nettleman M, Jones RN, Pfaller MA. Methicilin-resistant *Staphylococcus aureus*: implications for the 1990s and effective control measures. *Am J Med*. 1991;91:221-27.
38. Wisplinghoff H, Seifert H, Coimbra M, Wenzel RP, Edmond MB. Systemic inflammatory response syndrome in adult patients with nosocomial bloodstream infection due to *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*. 2001;33:733-6.

Artigo recebido: 30/09/05
Aceito para publicação: 11/12/05
