

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA

Dayanne Conislla Limaylla

MODELO ECOLÓGICO ESPAÇO-TEMPORAL DE PREDITORES DE
INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE EM
UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA DO ESTADO DE SÃO PAULO.

Tese apresentada ao Programa
de Pós-graduação em Saúde
Coletiva da Faculdade de
Medicina de Botucatu,
Universidade Estadual Paulista
(UNESP), para obtenção do título
de Doutora.

Orientador (a): Prof. Dr. Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza.

Botucatu

2023

Dayanne Conislla Limaylla

**Modelo ecológico espaço-temporal de
preditores de Infecções Relacionadas à
Assistência à Saúde em Unidades de Terapia
Intensiva do estado de São Paulo.**

Tese apresentada ao Programa
de Pós-graduação em Saúde
Coletiva da Faculdade de
Medicina de Botucatu,
Universidade Estadual Paulista
(UNESP) para obtenção do título
de Doutora.

Orientador (a): Prof. Dr. Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza.

Botucatu

2023

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Limaylla, Dayanne Conislla.

Modelo ecológico espaço-temporal de preditores de infecções relacionadas à assistência à saúde em Unidades de Terapia Intensiva do estado de São Paulo / Dayanne Conislla Limaylla. - Botucatu, 2023

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza
Capes: 40600009

1. Unidades de terapia intensiva. 2. Meio ambiente.
3. Países em desenvolvimento. 4. Análise espaço-temporal.
5. Assistência integral à saúde. 6. Infecções.

Palavras-chave: Assistência à saúde; Epidemiologia espacial;
Estudo ecológico; Infecções; Países em desenvolvimento;
Unidades de Terapia Intensiva.

“Uma sociedade não pode criar-se, nem se recriar sem criar, ao mesmo tempo, alguma coisa de ideal.

Essa criação não é para ela uma espécie de ato suplementar com o qual se completaria a si mesma uma vez constituída; é o ato pelo qual ela se faz e se refaz periodicamente.”

(Émile Durkheim, 1984.)

Dedico esse trabalho aos meus queridos pais

Americo e Georgina:

Papai - homem guerreiro, idealista, dedicado ao trabalho e à família.

Mamãe - mulher forte, porém amável, compassiva, dedicada ao lar e
aos filhos.

para meus queridos irmãos e a toda minha família.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus

A meu orientador Dr. Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza, que aceitou me orientar. Pelos ensinamentos transmitidos durante todos os anos, pela confiança... uma gratidão difícil de ser traduzida. Meu sincero e eterno agradecimento pela oportunidade de trabalhar sob sua guia.

A Prof. Dr. Adriano Dias, coordenador do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, e à Luciene, secretária do programa, pela amabilidade e empenho em sanar as dúvidas que surgiram durante o curso. Muito obrigada pela atenção e prontidão em ajudar sempre.

A Dra. Denise Brandão de Assis, a Dra. Geraldine Madalosso, e ao Centro de Vigilância Epidemiológica do Estado de São Paulo (CVE-SP) pelos dados cedidos gentilmente para a realização da pesquisa.

A todos os amigos e colegas do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, que tive a oportunidade de conhecer, pelos momentos de trabalho e divertidos intervalos. Muito obrigada pela amizade.

Às funcionárias do Escritório de Apoio a Pesquisa, competentes e de gentil disposição a ajudar, mesmo nas menores dúvidas. Obrigada!

À banca examinadora, pela disponibilidade em ler e avaliar este trabalho. Muito obrigada!

À Jofer Zamame por ter sido meu parceiro, amigo e apoio emocional durante esses anos. Muito obrigada!

A todas as pessoas generosas que conheci nesta maravilhosa cidade de Botucatu durante esses anos. Vocês ficarão para sempre no meu coração.

À CNPq pela bolsa concedida durante o primeiro período da realização deste trabalho. Muito obrigada!

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)
pelo financiamento da bolsa de doutorado e da reserva técnica para o
desenvolvimento deste projeto (Processo FAPESP 2019/18775-5)

SUMÁRIO

1. RESUMO	9
PALAVRAS-CHÁVE	10
2. ABSTRACT	11
KEY-WORDS:.....	12
3. INTRODUÇÃO	14
CONTROLE DE INFECÇÕES: PERSPECTIVA HISTÓRICA.	14
ENTIDADES DE CONTROLE DE INFECÇÃO HOSPITALAR.....	19
INFECÇÕES RELACIONADAS A ASSISTÊNCIA À SAÚDE (IRAS)	24
IRAS EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA (UTI)	26
MULTIFACTORIEDADE DAS IRAS.....	34
DISTRIBUIÇÃO ESPAÇO-TEMPORAL DAS IRAS.....	36
ABORDAGEM ECOLOGICO PARA ESTUDOS DE EPIDEMIOLOGIA DAS IRAS.....	39
JUSTIFICATIVA	42
4. OBJETIVOS	44
5. METODOLOGIA	46
Delineamento do estudo.....	46
Local e período do estudo	46
Criação de bases de dados e unidades de pesquisa:.....	48
Construção de Modelos estatísticos e procedimentos operacionais do estudo.....	51
Georreferenciamento dos hospitais notificantes.....	52
6. RESULTADOS:	56
Estatística descritiva.....	56
Análise de preditores:.....	60
Modelo “hospital-ano”	61
Modelo “Hospitais por município-ano”	66
Georreferenciamento de hospitais.....	70
7. DISCUSSÃO	79
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	88
9. REFERÊNCIAS	90
APENDICE 1	95
APENDICE 2	98

RESUMO

As Infecções Relacionadas a Assistência à Saúde (IRAS) são infecções frequentemente encontradas no ambiente hospitalar, e são causantes de alta morbidade e mortalidade no mundo. Dentre os pacientes hospitalizados, aqueles em maior risco de adquirir IRAS são os hospitalizados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI). Realizamos um estudo ecológico com o objetivo de identificar preditores de IRAS associadas a dispositivos em UTI do Estado de São Paulo, incluído características hospitalares, socioeconômicas e espaciais. Informações do sistema de notificação do Programa Estadual de Controle de Infecção para o período 2011-2018 foram coletadas. Dados foram georreferenciados e seus preditores analisados com regressão binomial negativa inflada de zeros. Constatou-se que a incidência de todos os três tipos de IRAS diminuiu ao longo do tempo, mas houve importantes diferenças regionais nas taxas. As incidências de Pneumonia Associada a Ventilação Mecânica (PAV) e de Infecção do trato Urinário (ITU) foram maiores nas regiões do interior do Estado e as taxas de Infecções primárias da Corrente Sanguínea (IPCS) ligeiramente superiores na Região Metropolitana da capital. Em análise multivariada, a distância da capital foi um fator associado positivamente a PAV (IRR:1,06, IC95%: 1,04-1,08) e ITU (IRR:1,03, IC95%: 1,01-1,05), e negativamente para as IPCS (IRR: 0,95, IC-95%: 0,93-0,97). Hospitais privados e filantrópicos assim como maior número de leitos hospitalares também apresentaram menores taxas para PAV, ITU e IPCS. Indicadores como o Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM) e Renda foram significativos apenas para as PAV, sugerindo que melhores índices desses determinantes se associam a menores

casos da doença. Durante a análise espaço-temporal, vários clusters e hotspots significativos foram identificados próximos à Região Metropolitana. No entanto, com o passar do tempo, aglomerados menores e menos focos de calor foram encontrados, indicando ocorrências isoladas e redução da incidência nas áreas sob estudo. Estas descobertas nos mostram a necessidade de estratégias diferentes para redução de infecções em UTI nos hospitais localizados em áreas ao redor da região metropolitana e áreas distantes específicas no interior do estado.

PALAVRAS-CHAVE

Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde, Unidades de Terapia Intensiva, Países em Desenvolvimento, Epidemiologia espacial, estudo ecológico.

ABSTRACT

Healthcare-associated infections (HAIs) cause high morbidity and mortality worldwide. Among inpatients, those at greater risk of acquiring HAI are those admitted to Intensive Care Units (ICU). We carried out an ecological study with the aim of identifying predictors of Device-associated hospital-acquired infections (DA-HAIs) in an ICU in São Paulo State, including hospital, socioeconomic and spatial characteristics. Data from the São Paulo HAI surveillance for the period from 2011 through 2018 were collected. The incidence of device-associated infections was georeferenced and submitted to zero-inflated binomial regression analysis. We found that the incidence of all three types of device-associated HAIs under study decreased over time, but there were regional differences in the incidence rates, with Ventilator Associated Pneumonia (VAP) and Urinary Tract Infections (UTI) rates being higher in the upstate regions and Blood-stream Infections (BSI) rates slightly higher in the metropolitan region. In the multivariate analysis, distance from the state capital was positively associated with VAP (IRR:1.06, 95%CI: 1.04-1.08) and UTI (IRR:1.03, 95%CI: 1.01-1.05), and negatively associated with BSI (IRR: 0.95, 95%CI: 0.93-0.97) meaning that the factor is indeed significant but affect the infection frequency in opposite ways. Private and non-profit hospitals, as well as those with a greater number of hospital beds, were likely to have lower HAI rates. Indicators such as city Human Development Index (HDI) and mean Income were significant only for VAP, suggesting that better rates of these determinants are associated with lower cases of the disease. During the space-time analysis, several clusters and significant hotspots were identified close to the metropolitan region of the state.

However, over time, smaller clusters and fewer hot spots were found, indicating isolated occurrences and reduced incidence in the study areas. These findings show us the need for targeted intervention strategies to reduce infections in ICUs in hospitals located in areas around the metropolitan region and in specific distant areas in the interior of the state.

KEY-WORDS:

Cross infection, Intensive Care Unit, Developing countries, Spatial epidemiology, Ecological study.

INTRODUÇÃO

INTRODUÇÃO

CONTROLE DE INFECÇÕES: PERSPECTIVA HISTÓRICA.

Até o século XIX, duas teorias errôneas reinavam no campo científico (1). No entanto, é durante este mesmo período que o terreno científico acumulou controvérsias (2). A geração espontânea de vida e a teoria miasmática foram predominantes(1), sendo esta última a base da compreensão dos processos mórbidos (2). O miasma consistia em gases venenosos ou ar de uma substância orgânica em decomposição que perturbava as funções vitais do corpo e causava doenças.(1, 3). Apesar de ser essa a teoria predominante, existia outra perspectiva.

Curiosamente, a teoria contagionista surgiu séculos antes dos experimentos pasteurianos (2). Descrita em 1546 por Fracastoro, ela indicava que uma pessoa saudável poderia adquirir a doença de outra pessoa doente devido a "agentes autoperpetuadores" presentes nos fluidos corporais(4). Desde o surgimento dessa teoria, haviam escolas médicas que promoviam a observação clínica e descrições precisas de doenças (2). Mas isso contradizia os ensinamentos de Galeno, e os defensores da teoria miasmática antagonizaram os contagionistas durante séculos (2, 4). Produto desse confronto, a aceitação do paradigma infeccioso foi tardia (2).

Nesses tempos turbulentos, surgiram os primeiros pioneiros do controle de infecção hospitalar (5). Ignaz Philipp Semmelweis era médico do Hospital de

Viena em Áustria, e durante seus dias de trabalho nas maternidades, observou que as mulheres atendidas por pessoal médico (na clínica 1) apresentavam uma taxa de mortalidade maior do que as mulheres atendidas por parteiras (na clínica 2) (2, 6). Semmelweis insistiu na lavagem das mãos de toda a equipe médica com solução de cloro, antes de cuidar dos pacientes e higienizar os instrumentos terapêuticos (2, 6-8). Como resultado deste experimento, a mortalidade caiu drasticamente de 18% para 2% (**Figura 1**) (7). Embora os efeitos da lavagem das mãos foram notáveis(9) esses resultados significassem que muitas vidas foram salvas, razões geopolíticas fizeram com que seu contrato com o Hospital Geral de Viena não fosse renovado, e suas recomendações caíram no esquecimento por décadas. Ainda que a contribuição de Semmelweis como o pioneiro da lavagem das mãos tenha lhe dado o título de pai do controle de infecções (5, 6), ele não obteve impacto durante sua carreira(5).

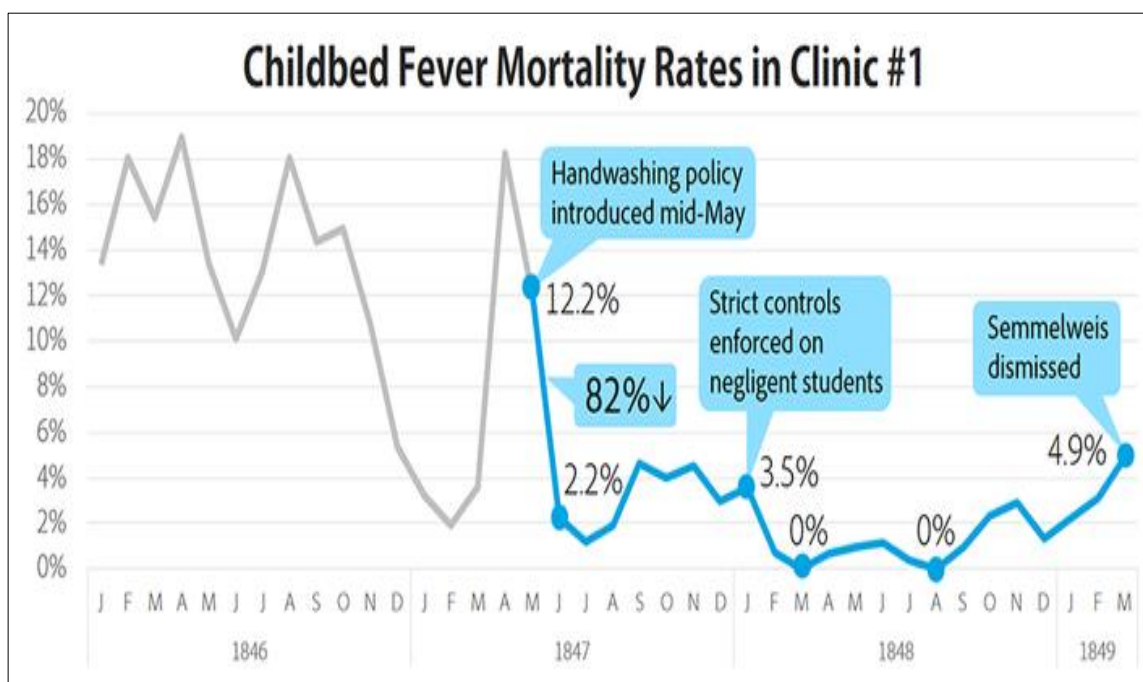


Figura 1: Taxas de mortalidade pela febre puerperal na clínica 1. Antes e depois da implantação de lavagem das mãos. Fonte:

(<https://www.forbes.com/sites/brentdykes/2016/02/09/a-history-lesson-on-the-dangers-of-letting-data-speak-for-itself/>).

Outra contribuição significativa para controle de infecção foi a reforma hospitalar, promovida na Inglaterra pela enfermeira Florence Nightingale (5, 10). Antes dela, Sir James Simpson publicou sugestões para reforma hospitalar em uma série de relatórios promovendo o conceito miasmático de "Hospitalismo" (segundo o qual o sofrimento presente nos hospitais causava emanções mórbidas). No entanto, ao contrário de Simpson, Nightingale conseguiu divulgar esse conceito habilmente e convertê-lo em práticas que se demonstraram benéficas. Tendo participado como enfermeira na Guerra da Criméia, percebeu que os soldados morriam mais em estabelecimentos hospitalares do que no campo de batalha. Ela publicou suas observações na forma de dados e gráficos (**Figura 2**) (10) e relatou seus resultados em uma série de publicações(11), Também fez campanha pelo uso de estatísticas, coleta sistemática de informações de morbimortalidade e saneamento hospitalar(5, 7). Mais tarde, esses se tornariam o padrão para estabelecimentos hospitalares militares e civis(5).

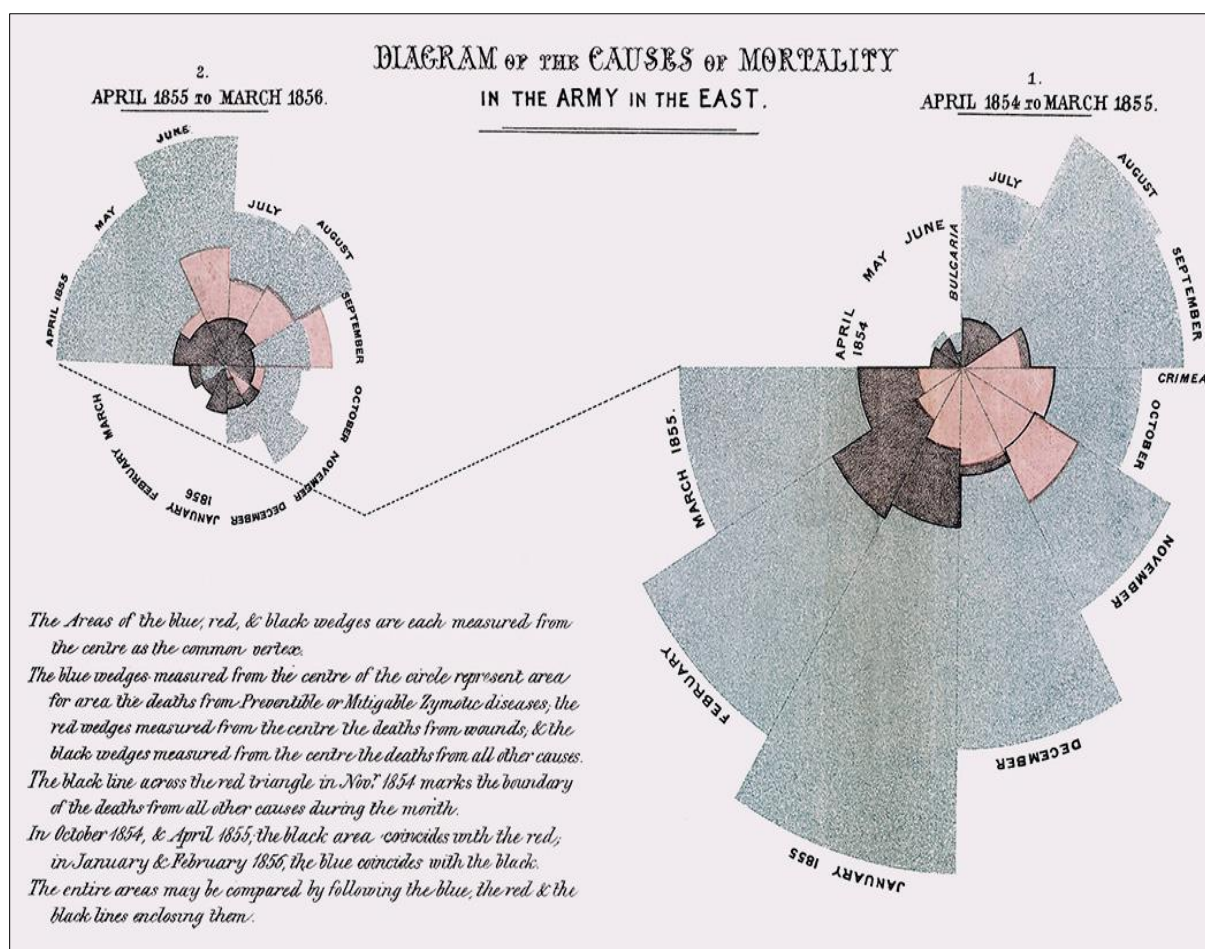


Figura 2: “Diagrama das causas de mortalidade no exército no Oriente” por Florence Nightingale. Fonte: <https://daily.jstor.org/florence-nightingale-data-visualization-visionary/>).

Por fim, os descobrimentos do cirurgião escocês Joseph Lister revolucionaram a prática cirúrgica. Ele era um médico que rejeitava a teoria miasmática, mantendo um interesse no tema “emergente” das infecções (12). Após descobrir o trabalho do químico francês Louis Pasteur, que postulava que um microrganismo gerava putrefação e que esses microrganismos poderiam ser eliminados por procedimentos físicos e químicos, Lister aperfeiçoou uma técnica asséptica (1, 2, 5, 12). Resolveu aplicar ácido carbólico, usado para tratar esgoto porém seguro de usar em carne humana, para higienizar mãos, instrumentos e até mesmo o ar na sala de cirurgia(12) (**Figura 3**). Os

procedimentos resultaram em uma diminuição significativa nas taxas de mortalidade, que atingiram um recorde permissível pela primeira vez (7, 12). Sua fama teve seus altos e baixos, devido à recusa dos cirurgiões mais antigos em aceitar seus conceitos e a teoria dos germes. Porém, no final do século XIX, a técnica de Lister era amplamente utilizada na prática cirúrgica(12). Mesmo depois de muitos anos, os experimentos de Lister são reconhecidos pela melhoria dramática que trouxeram para o atendimento ao paciente(5, 12).



Figura 3: Técnica antisséptica de Joseph Lister. (Fonte: <https://josephlisterbio.weebly.com/need-for-advancement.html>)

Os hospitais costumavam ser locais de risco devido à falta de conhecimento sobre saneamento e controle de infecções (2). Após todos os avanços do conhecimento durante o século XVIII e principalmente no século XIX, o controle de infecção hospitalar parecia ter sido alcançado. No entanto, embora as taxas de infecção fossem mais baixas, elas continuaram sendo um problema. De fato, as grandes revoluções terapêuticas do século XX - tais como

a criação das Unidades de Terapia Intensiva (UTI), as grandes cirurgias, transplantes e terapias imunossupressoras – representaram, paradoxalmente, novos riscos de aquisição de infecções graves (13).

No século XX, a introdução de antibióticos foi um fenômeno, mas a ideia otimista de uma vitória sobre as doenças infecciosas logo se desvaneceu(7, 10). A complacência da comunidade médica após a introdução da “bala mágica” falhou em antecipar a resistência aos antibióticos (2). Com a pandemia estafilocócica após a segunda guerra mundial, a necessidade de sistemas de prevenção de quadros infecciosos adquiridos nos hospitais tornou-se premente (14). Assim, foram criados os primeiros programas de controle de infecção hospitalar (7).

ENTIDADES DE CONTROLE DE INFECÇÃO HOSPITALAR

Um sistema de vigilância é um dos componentes essenciais (“Core componentes”) propostos pela OMS para eficácia de programas de prevenção e controle de infecções(15). Formalmente, os primeiros programas que abordavam as infecções hospitalares surgiram na década de 1950(7). A primeira publicação de uma monografia sobre o assunto foi feita na América, pela *American Hospital Association* (AHA). Outras agências, como a *Joint Commission for the Accreditation of Healthcare Organizations* (JCAHO), revelaram os “regulamentos” iniciais ou padrões para hospitais que precisam de comitês de controle de infecções e os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (*Centers for Disease Control and Prevention* “CDC”), simultaneamente,

ofereceram a base científica para orientar a prática da equipe médica(14). O CDC também foi o órgão que iniciou o mais importante estudo sobre controle de infecção no século XX, o projeto SENIC, iniciativa que avaliou a eficácia dos comitês de controle de infecção nos EUA. Seus achados permanecem como base para protocolos e planejamentos em epidemiologia hospitalar (14).

Surgiram organizações científicas filantrópicas como o INICC (*International Nosocomial Infection Control Consortium*) que age como uma rede de vigilância de coorte com uma metodologia baseada na CDC dos Estados Unidos, e promove o controle de infecções baseado em evidências em países de recursos limitados(16). Outras agências como a *Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology* (APIC) e a *Society for Healthcare Epidemiology of America* (SHEA) contribuíram para a educação dos profissionais e abordaram outras questões epidemiológicas além das infecções hospitalares.

Programas de controle de Infecção Hospitalar:

Países desenvolvidos como Estados Unidos e Reino Unido iniciaram a formalização da especialidade de controle de infecção quase em paralelo (14). Ambos os países obtiveram importantes avanços na área durante as décadas de 1970 e 1980(14), embora ambos tenham moldado diferentes abordagens de prevenção e controle ao longo dos anos que persistem nos dias atuais(17).

No Brasil, a criação de Comissões de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) e a aplicação de ações programáticas sofreram demoras e dificuldades desde a criação da primeira comissão em 1960. Após o término da ditadura militar, a publicação de diretrizes técnicas nacionais e realização de programas de treinamento começaram, principalmente no período dos anos 1980. Mas, o impacto da iniciativa não foi devidamente avaliado, provocando sua interrupção.(18) Como enfatizado numa conferência regional, comitês de controle de infecções nacionais eram necessários. Esses comitês foram estabelecidos pelo Programa Nacional de Controle de Infecções Hospitalares, que a sua vez, provocou o nascimento da Divisão Nacional de Controle de Infecção Hospitalar no anos 1990 (18). Atualmente, a Divisão de Infecção Hospitalar (DIH) do Centro de Vigilância Epidemiológica (CVE) desenvolve um trabalho de coordenação das ações de prevenção e controle das Infecções Hospitalares para a Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (**Figura 4**).

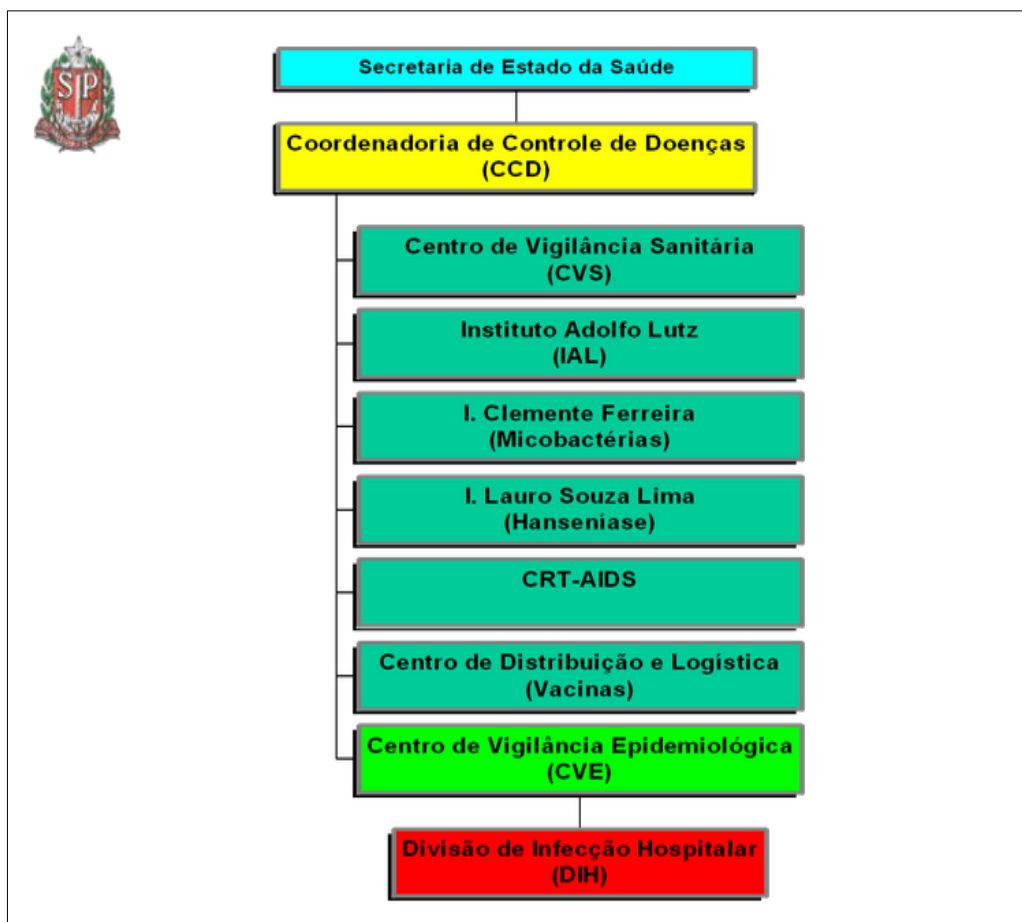


Figura 4: Organograma estadual: Divisão de Infecção hospitalar. (Fonte: Divisão infecção hospitalar histórico e atividades. Denise Brandão de Assis. 2006)

O Brasil tem realizado esforços notórios na prevenção de IRAS(19), mas se apresentam deficiências preocupantes nos comitês de controle de infecção no país. A fragilidade dos laboratórios de microbiologia ligados aos hospitais, estabelecimentos de saúde sem uma adequada estrutura de higienização de mãos e Comitês de controle de infecção hospitalar que não cumprem com todas as regulações marcadas por lei, são alguns dos problemas detectados (20).

INFECÇÕES RELACIONADAS A ASSISTÊNCIA À SAÚDE (IRAS)

Com o passar do tempo, os avanços tecnológicos e nos cuidados de saúde têm levado a atualizações no diagnóstico e tratamento de diversas doenças. Esses avanços também permitiram que os serviços de saúde se expandissem para além das instalações hospitalares, o que resultou em um aumento no número de pacientes que não recebem cuidados nos ambientes hospitalares (22). Por isso, foi criada uma nova categoria de infecções, chamada *Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS)*, para descrever os pacientes que não se enquadram nos critérios de infecção hospitalar (23, 24).

As IRAS representam um grande problema nos estabelecimentos de saúde (25), afetando cerca de 15% dos pacientes hospitalizados, de acordo com um relatório da Organização Mundial da Saúde (OMS) (26). Com milhões de pacientes afetados a cada ano (27, 28), e taxas de infecção em constante aumento, especialmente em países em desenvolvimento (29), a doença se torna uma carga global crescente (27, 28).

As IRAS são infecções que surgem durante a assistência ao paciente (30), e não estavam presentes ou em incubação no momento da admissão (29-32), e detectadas após 48 horas da admissão (29, 31), podendo se desenvolver em qualquer local que ofereça assistência, incluindo casas de repouso, ambulatórios e até mesmo nas residências dos pacientes após a alta (32). Vale ressaltar que não há um consenso global sobre o que critério usar para definir as IRAS (23), sendo que no Brasil a definição é estabelecida pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que tem grande semelhança com as

diretrizes da *National Healthcare Safety Network* do CDC americana (NHSN-CDC) (33).

As IRAS podem se manifestar de diversas formas, sendo que uma das formas de agrupamento é de acordo com o sistema afetado, como as Infecções do Sistema Cardiovascular, do trato respiratório inferior e Sistema Nervoso Central. Além disso, os patógenos responsáveis por essas infecções podem ter origem em diferentes fontes e ser representados por diferentes tipos de IRAS (32). Nos Estados Unidos, as bactérias responsáveis pela maioria dos casos da doença são agrupadas sob o nome "ESKAPE", que inclui espécies Gram-negativas (*K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* e *Enterobacter* spp.) e Gram-positivas (*Enterococcus faecium* e *S. aureus*) (29). A classificação mais ampla é a proposta pelo CDC, que agrupa as IRAS em Infecção corrente sanguínea relacionada a cateter vascular central, Infecções do trato urinário associadas a sonda vesical, Infecções do sítio cirúrgico e Pneumonia associada ao ventilador (28, 32). É importante notar que a maioria dessas infecções está relacionada ao uso de dispositivos médicos (**ver Tabela 1**) (28, 34).

Tabela 1: Síndromes mais incidentes de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) e seus principais fatores de risco. (Fonte: de Azevedo PZ. Tese. 2019(34))

SÍNDROMES DE IRAS	DETERMINANTES
Pneumonias	Ventilação mecânica Grandes cirurgias
Infecções da corrente sanguínea	Cateteres venosos centrais.
Infecções do Trato Urinário	Sondas vesicais de demora
Infecções do Sítio Cirúrgico	Procedimentos cirúrgicos
Diarreias por <i>Clostridium difficile</i>	Uso de antimicrobianos
Infecções da pele/ Partes Moles	Restrição ao leito

IRAS EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA (UTI)

Os pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) estão em maior risco de desenvolver algum tipo de infecção associadas aos cuidados de saúde (25), devido a sua condição de saúde comprometida, enfraquecimento do sistema imunológico e exposição a intervenções médicas que usam diversos equipamentos terapêuticos (35). Estima-se que pelo menos 30% dos pacientes em UTI sejam afetados por algum episódio da doença (25), e que o ambiente pode ter proporções ainda maiores, chegando a 51% de infectados (26, 36). Além disso, dispositivos invasivos como cateteres e respiradores são comumente utilizados na UTI (26), e estão associados a uma maior mortalidade (28). Por isso, as IRAS representam um problema ainda mais grave em ambientes hospitalares como as unidades de cuidados intensivos.

Procedimentos diagnósticos e terapêuticos invasivos, bem como o uso de dispositivos de suporte à vida ou de monitoramento, estão frequentemente associados a infecções hospitalares em UTI(37). Os tipos mais comuns de IRAS, associadas a dispositivos, encontrados nestas unidades hospitalares são: Infecção primária da corrente sanguínea (IPCS), Pneumonia associada a ventilação mecânica (PAV) e Infecção do trato urinário (ITU) (38).

1. Infecção Primária da Corrente Sanguínea (IPCS)

No geral, a definição de Infecções da Corrente Sanguínea se aplica a pacientes com cateter vascular central (CVC) que desenvolvem bacteremia sem fonte secundária aparente (39), e que apresentam sintomas em até 24 horas após o uso do dispositivo. Se requer confirmação laboratorial (culturas) e que as bactérias cultivadas não devem estar relacionadas a infecções de outros locais. Além disso, o dispositivo deve ter sido usado no local por pelo menos 2 dias no dia da apresentação do evento, contando o dia da colocação como dia 1 (40).

De acordo com as diretrizes da ANVISA, as infecções da corrente sanguínea exigem a presença ou ausência de hemoculturas positivas e consideração de outros fatores que possam ser potencialmente subjetivos. Portanto, alguns desses fatores devem ser abreviados no contexto da vigilância epidemiológica (42). Do ponto de vista prático, existem dois tipos de eventos: Infecções relacionadas ao Acesso Vascular (IAV) e Infecções Primárias da Corrente Sanguínea (IPCS). As IPCS são graves porque têm consequências sistêmicas para o paciente, como bacteremia ou sepse, enquanto as IAV não têm essas repercussões (42). É recomendado que essas infecções sejam subdivididas em IPCS confirmadas laboratorialmente e IPCS clínicas. As primeiras são distinguidas pela presença de hemoculturas positivas, que fornecem um critério diagnóstico mais objetivo, mas sua sensibilidade depende das práticas institucionais de cada hospital. As IPCS clínicas, por outro lado, são altamente subjetivas, pois são baseadas apenas

na apresentação clínica do paciente (43). Não por acaso, estas foram eliminadas do sistema de vigilância NHSN/CDC.

A infecção é resultado da contaminação do dispositivo intra-vascular no momento da inserção e/ou cuidados posteriores (41). A infecção pode ser causado por microrganismos endógenos, provenientes da flora do próprio paciente, ou exógenos, como patógenos transmitidos pelas mãos da equipe médica (41). A via de contaminação geralmente é extraluminal, o que significa que os organismos presentes na pele do paciente no local de inserção migram para a superfície ao redor do cateter, provocando posteriormente a infecção (42).

A literatura sugere dois grupos de fatores de risco para IPCS: fatores extrínsecos e fatores intrínsecos. O primeiro grupo inclui o uso de múltiplos cateteres (CVCs), o aumento do tempo de internação antes da inserção dos CVCs, nutrição parenteral, inserção do CVC em UTI ou pronto-socorro, entre outros (42). Já os fatores intrínsecos foram listados na **Tabela 2** como as principais conclusões da Joint Commission dos EUA (42).

Tabela 2. Fatores intrínsecos associados com IPCS. The Joint Commission. (Fonte: Boev C, Kiss E. 2017(42))

Fatores de risco intrínsecos	Achados
Idade do paciente	As taxas de IPCS são mais altas entre crianças e neonatos em comparação com adultos.
Doenças subjacentes	Doenças hematológicas, oncológicas, cardiovasculares e gastrointestinais associadas a maior incidência de IPCS.
Gênero	Homens estão associados a um risco aumentado de IPCS.

As taxas de IPCS apresentam variações significativas. De acordo com um relatório recente do *International Nosocomial Infection Control Consortium* (INICC), a taxa geral de Densidade de incidência em UTI foi de 5,05 por 1000 CVC/dias, o que é consideravelmente maior em comparação com o relatório do CDC (0,8 por 1000 CVC/dias) (43). A variação da incidência é importante, e em países com economias emergentes, as taxas reportadas apresentam variações (de 20% até 62,5%) para IPCS em geral (29). Já no caso específico das IPCS em UTI para adultos, uma revisão sistemática nos países em desenvolvimento encontrou que as taxas variam entre 1,7 e 44,6 por 1.000 cateteres-dia (44), valor muito superior ao reportado na Europa ocidental e nos Estados Unidos.

Por outro lado, fatores associados a mortalidade em decorrência de IPCS foram avaliados num estudo em Taiwan. O estudo relatou que um escore de bacteriemia de Pitt mais elevado (OR 1,41; IC 95% = 1,18-1,68) e um intervalo prolongado entre o início da IPCS e a remoção do cateter (OR 1,10; IC 95% = 1,02-1,20) foram associados a maiores taxas de mortalidade em pacientes críticos admitidos à UTI. Essas associações foram observadas após análise multivariada dos dados (45).

2. Pneumonia associada ao Ventilador Mecânico (PAV)

A Pneumonia é a segunda infecção hospitalar mais comum em UTI (29) e a principal causa de morte por infecções hospitalares em pacientes críticos (29, 46). Uma grande porcentagem de pneumonias hospitalares está relacionada à ventilação mecânica automática e associada à ventilação mecânica (29).

A Pneumonia associada a Ventilação (PAV) se desenvolve em pacientes de UTI que são ventilados mecanicamente por pelo menos 48 horas ou mais (46, 47). Os primeiros 5 dias de ventilação mecânica são o momento mais crítico para o desenvolvimento de PAV, com duração média de 3,3 dias entre a intubação e a manifestação da infecção (29). Os pacientes acometidos geralmente apresentam febre, sons brônquicos alterados, contagem de leucócitos aumentada, alterações no escarro e organismos causadores(29).

A PAV é consequência da invasão de patógenos ao trato respiratório inferior, geralmente estéril, os quais possivelmente podem sobrepujar as defesas do paciente(46). A principal via de invasão microbiana é a microaspiração de secreções orofaríngeas contendo a flora do hospedeiro(46). A colonização das vias aéreas sintéticas ocorre logo após a intubação ou traqueostomia(47).

Os microrganismos mais comuns isolados na PAV são *Staphylococcus aureus* (20%), *Pseudomonas aeruginosa* (20%), *Haemophilus influenza* (10%), *Enterobacteriaceae* (25%), *estreptococos* e *acinetobacter*(41, 46). Os tipos de bactérias multirresistentes (MDR) são encontrados geralmente em casos de início tardio; embora ultimamente as taxas sejam semelhantes em pacientes com PAV de início precoce, possivelmente devido ao aumento de este tipo de bacterias em todo o mundo(46).

Existem diferentes taxas de incidência relatadas por organizações, como INICC (14,1 por 1000 VM/dias), ECDC (10,2 por 1000 VM/dias), e o CDC (0,9 por 1000 VM/dias) (43). Em países em desenvolvimento, se mostrou incidências que variaram entre 3,2 e 56,9 por 1.000 VM/dia(44).

No desenvolvimento desse tipo de infecção, fatores de risco independentes incluem o uso de antibióticos de amplo espectro e ventilação mecânica por mais de 7 dias(46). A mortalidade geralmente está associada aos casos de PAV de início tardio, uma vez que a maior mortalidade atribuível - definida como mortes que poderiam ter sido evitadas na ausência de infecção - é encontrada neste grupo (10,6%) em comparação ao grupo de PAV de início precoce (5,8%) (46).

A prevenção da PAV é difícil. Fatores associados à ventilação, como tubos endotraqueais, são os únicos fatores modificáveis, enquanto doenças pulmonares ou outros fatores relacionados ao paciente não são. Técnicas preventivas no cuidado ao paciente também devem ser consideradas (46, 47).

3. Infecções do Trato Urinário associado a Cateter (ITU)

As infecções do trato urinário (ITU) representam o 40% das IRAS internacionalmente, tornando-se nas infecções mais prevalentes no ambiente hospitalar (48) (29). Sua incidência é consideravelmente elevada nos países em desenvolvimento, com taxas oscilam entre 1,4 e 23,0 por 1.000 cateteres urinários-dia, comparadas com países desenvolvidos (44). Embora a definição dessa infecção seja controversa por falta de consenso, para fins de vigilância epidemiológica, as definições da CDC americana são amplamente aceitas (49).

Nas ITU, o cateter cria uma conexão entre a uretra e o exterior, proporcionando um ambiente favorável para o crescimento bacteriano, especialmente para as bactérias formadoras de biofilme (41). Essas bactérias aderem à superfície do cateter e secretam uma matriz polissacarídica ao seu redor, tornando-se inacessíveis aos antibióticos e defesas do hospedeiro (29, 41). Na maioria das vezes, a formação de biofilme ocorre a partir de patógenos de superfície no cateter portal extraluminal(29) principalmente *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e outras bactérias colonizadoras de cateteres(50). Uma subsequente infecção pode levar a uma variedade de complicações médicas, como choque endotóxico e septicemia(48).

Os fatores de risco identificados para infecções do trato urinário incluem incluem prolongamento da duração do cateter, idade avançada,

diabetes mellitus, e outros (29). Infelizmente, apesar do uso de métodos preventivos, estes podem não ser eficazes, pois todos os tipos de cateteres são vulneráveis à formação de biofilme (48). Além disso, o tratamento é complicado porque as infecções são frequentemente causadas por organismos multirresistentes (42), e o uso de antimicrobianos pode causar desequilíbrio na microflora natural da bexiga, facilitando o crescimento do patógeno(48).

De forma geral, os pacientes que estão internados em uma Unidade de Terapia Intensiva correm um risco elevado de contrair IRAS devido a diversos fatores, como procedimentos invasivos, imunossupressão, comorbidades, fragilidade e idade. Quando novas infecções surgem, isso pode dificultar ainda mais o tratamento dos pacientes e afetar negativamente o seu prognóstico (51). Ademais, as IRAS relacionadas a dispositivos, que são causadas pelos equipamentos médicos utilizados durante o atendimento ao paciente, podem resultar em internações hospitalares mais prolongadas, morbidade e até mesmo fatalidades. Para prevenir essas infecções e garantir o bem-estar dos pacientes, é essencial compreender melhor como elas ocorrem e identificar seus fatores de risco.

MULTIFACTORIEDADE DAS IRAS

O ambiente hospitalar é um ambiente de risco para os pacientes que estão internados, pois há diversas condições que favorecem a transmissão e o desenvolvimento de infecções, além dos fatores associados ao próprio paciente. Embora esses fatores individuais sejam mais avaliados ao estudar os fatores de risco para o surgimento de infecções associadas aos cuidados de saúde, eles não são os únicos determinantes para o desenvolvimento da doença.

São diversas as condições que favorecem o surgimento de IRAS (52, 53). Além do estado de saúde do paciente e do tempo de internação hospitalar, a infraestrutura do hospital, a ventilação dos ambientes, os procedimentos médicos realizados e os tratamentos prescritos também desempenham um papel importante. Também, fatores ambientais e relacionados à assistência ao paciente, a sobrecarga de trabalho do pessoal hospitalar insuficiente e as deficiências nos programas de vigilância criam um cenário propício para a transmissão e infecção cruzada de diferentes microrganismos, o que pode levar ao desenvolvimento de IRAS (35, 52, 53). (Ver **Figura 6**).

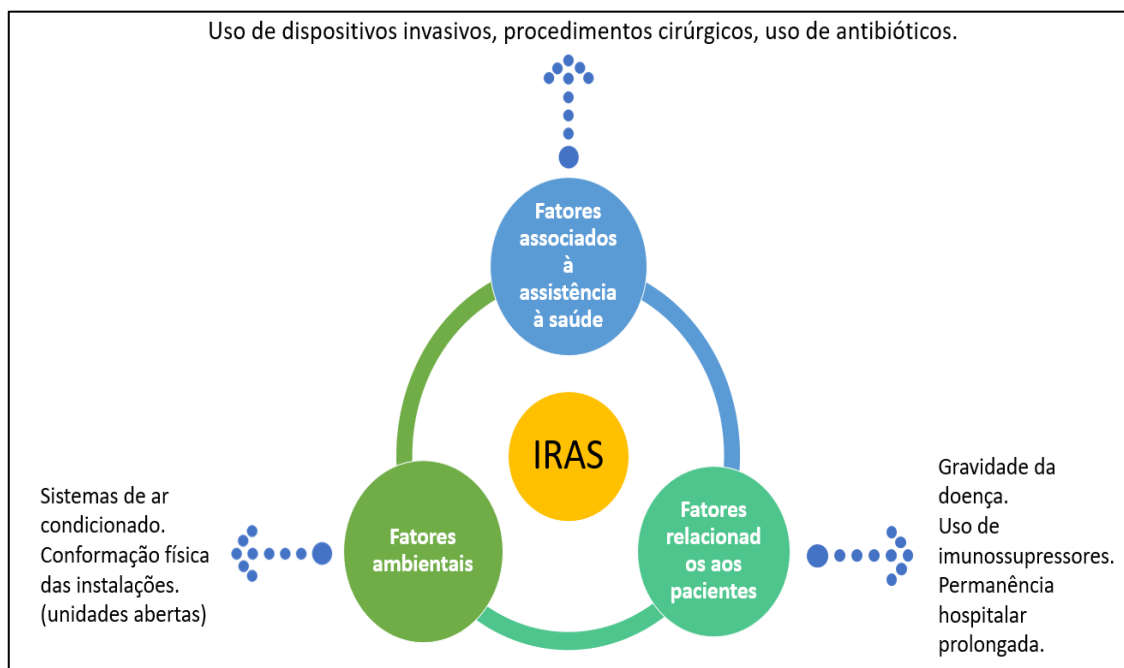


Figura 6: Fatores comumente avaliados na epidemiologia das IRAS. Fonte própria.

Diferentes fatores, como localização geográfica, renda do país e até mesmo o tipo de hospital, desempenham um papel na frequência de IRAS associadas a dispositivos em todo o mundo (37). É difícil identificar os fatores que mais contribuem para a alta carga de afecção em países em desenvolvimento, devido às informações limitadas sobre o assunto. No entanto, é muito provável que os determinantes associados aos recursos econômicos e humanos escassos, com poucas qualificações e competências técnicas, estejam entre os mais importantes (20, 44, 52).

DISTRIBUIÇÃO E ANÁLISE ESPAÇO-TEMPORAL DAS IRAS

Infecções associadas aos cuidados de saúde são um problema global de saúde pública, e sua distribuição é altamente desigual. Uma revisão sistemática e meta-análise financiada pela Organização Mundial da Saúde em 2011 avaliou o impacto das IRAS em países em desenvolvimento e descobriu que a prevalência geral era de 10,1%, com uma incidência de 7,4 por 100 pacientes, o que é significativamente maior do que a prevalência na Europa (7,1%) e a incidência nos Estados Unidos (4,5 por 100 pacientes) (44). Outros estudos também sugerem que há uma diferença acentuada na incidência da doença em paciente entre países ricos (3,5% a 12%) e pobres (5,7% a 19,1%) (25, 26, 44). Em unidades de terapia intensiva, países com níveis socioeconômicos mais baixos têm uma densidade de 47,9 por 1000 pacientes em comparação com um valor estimado de 13,6 por 1000 pacientes nos Estados Unidos. (44). Sugere-se que as taxas de IRAS possam ser até 20 vezes maiores em comparação com países desenvolvidos (29). Em suma, países ou regiões com recursos econômicos limitados são particularmente afetados, com taxas de prevalência e incidência significativamente mais elevadas do que em países desenvolvidos.

No Brasil, que é considerado ainda um país em desenvolvimento, há uma tendência similar de IRAS. Uma pesquisa conduzida por nosso grupo em vários estados entre 2011 e 2013 relatou uma prevalência global de 10,8%, semelhante à relatada por Allegranzi(44). Além disso, foram observadas diferenças nas taxas de prevalência da doença por macrorregiões, com taxas mais elevadas na Região Centro-Oeste (13,2%) e menores na Região Sul (8,7%)(**Ver Figura 7**)(33).

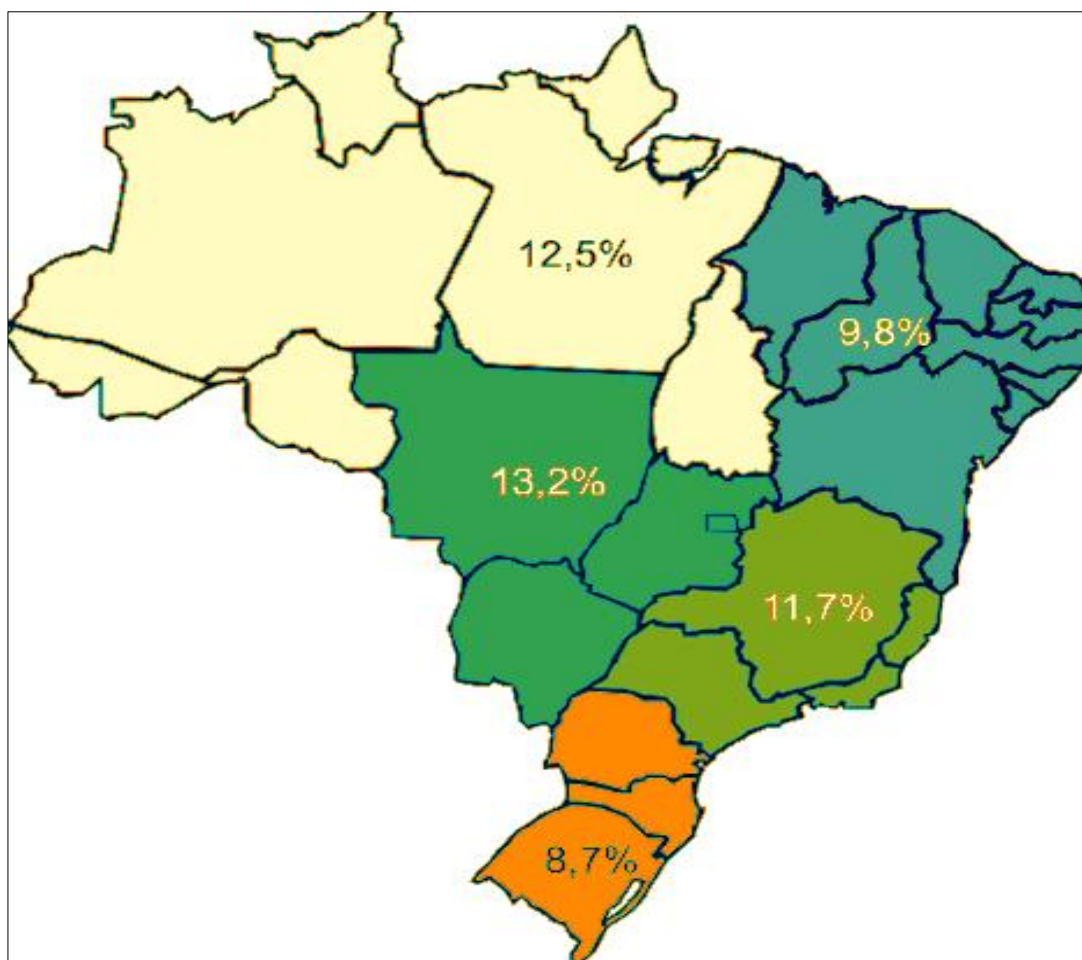


Figura 7: Prevalências globais das IRAS por macrorregiões. (Fortaleza et al. 2017(33)).

Esses dados nos mostram uma clara desvantagem dos países ou regiões com recursos econômicos limitados. É razoável inferir que sistemas de vigilância epidemiológica bem instituídos são difíceis de estabelecer em países com recursos limitados que, frequentemente, apresentam outras prioridades importantes na assistência à saúde(44). Isso é um motivo de preocupação.

Apesar do atual cenário desfavorável, se constata um achado importante: foi observado uma redução nas taxas de IRAS ao longo dos anos. Um estudo de abrangência nacional foi realizado nos anos 90s(54), prévio à pesquisa multi-estadual, e se calculou uma prevalência de 15.5%, contrastando

com o valor de 10.8% obtido no trabalho recente(33). Além da evidencia local, internacionalmente também se expressa uma diminuição substancial nas taxas de incidência, especialmente nas UTI. (44, 55). A redução dessas infecções pode ser resultado da elaboração e aplicação de estratégias controle de infecções, e em particular de estratégias baseadas em evidencias (55).

Para compreender as tendências e padrões dessas infecções e para orientar a tomada de decisões em saúde pública, a análise espaço-temporal é crucial. Nos últimos anos, progressos notáveis foram feitos no campo da epidemiologia. Na época atual, epidemiologistas que estudam doenças infecciosas têm acesso a ferramentas cruciais, que são particularmente úteis para examinar como as doenças são distribuídas e transmitidas ao longo do tempo e áreas geográficas(56).

A análise espacial é um método útil nas áreas de epidemiologia e saúde pública. Por meio de sistemas de informações geográficas - Geographic information system 'GIS' - os pesquisadores podem mesclar dados de casos com mapas e visualizar os padrões de transmissão de doenças(57). Essa análise também pode auxiliar na identificação de rotas específicas de transmissão de IRAS em hospitais(58). Bem como análises espaciais, os análises temporais podem permitir que resultados facilitem futuras previsões sobre epidemias e incidência de infecções(59) por meio do emprego da estatística que pode revelar robustos resultados usando técnicas com autorregressão ou séries temporais(59). Em suma, a combinação das análises espaciais e temporais fornecem informações importantes para impedir a propagação de doenças infecciosas.

Pesquisas recentes demonstraram com eficácia como a análise espacial e temporal pode ser usada para detetar surtos, a distribuição e identificação de fatores de risco em doenças, incluindo Zika(60), Dengue(61) e COVID-19(62, 63). É razoável inferir que o uso desses métodos analíticos também pode auxiliar na detecção de surtos de IRAS ao longo do tempo e pode promover a implementação de medidas de prevenção mais eficazes(58). A distribuição e análise espacial-temporal das IRAS se tornam fundamentais para compreender as tendências e padrões dessas infecções e para orientar a tomada de decisões em saúde pública, pois permitem uma compreensão mais precisa de como as doenças se espalham em diferentes regiões e períodos de tempo(64).

É importante promover a implementação de sistemas de vigilância epidemiológica e de estratégias de controle de infecções baseadas em evidências em países ou regiões com recursos econômicos limitados para reduzir a incidência destas infecções e melhorar a segurança do paciente.

ABORDAGEM ECOLOGICO PARA ESTUDOS DE EPIDEMIOLOGIA DAS IRAS

A transferência de pacientes entre instalações médicas, como lares de idosos, unidades de cuidados prolongados e centros de reabilitação, dentro de um sistema nacional de saúde, pode influenciar muito a disseminação de infecções hospitalares(65). Há estudos que avaliaram o impacto da conectividade do hospital nas transmissões de IRAS, mas poucos examinaram os principais fatores que influenciam a formação destas redes de saúde. Uma ampla gama de variáveis é considerada nessa mistura complexa; entre eles

estão as regulamentações governamentais, tempo médio de internação, a densidade geográfica dos hospitais e outros. Podemos notar que a estrutura de uma rede de saúde é crítica (**Figura 8**), e compreender esta estrutura permite-nos tomar medidas preventivas contra uma maior propagação(65).

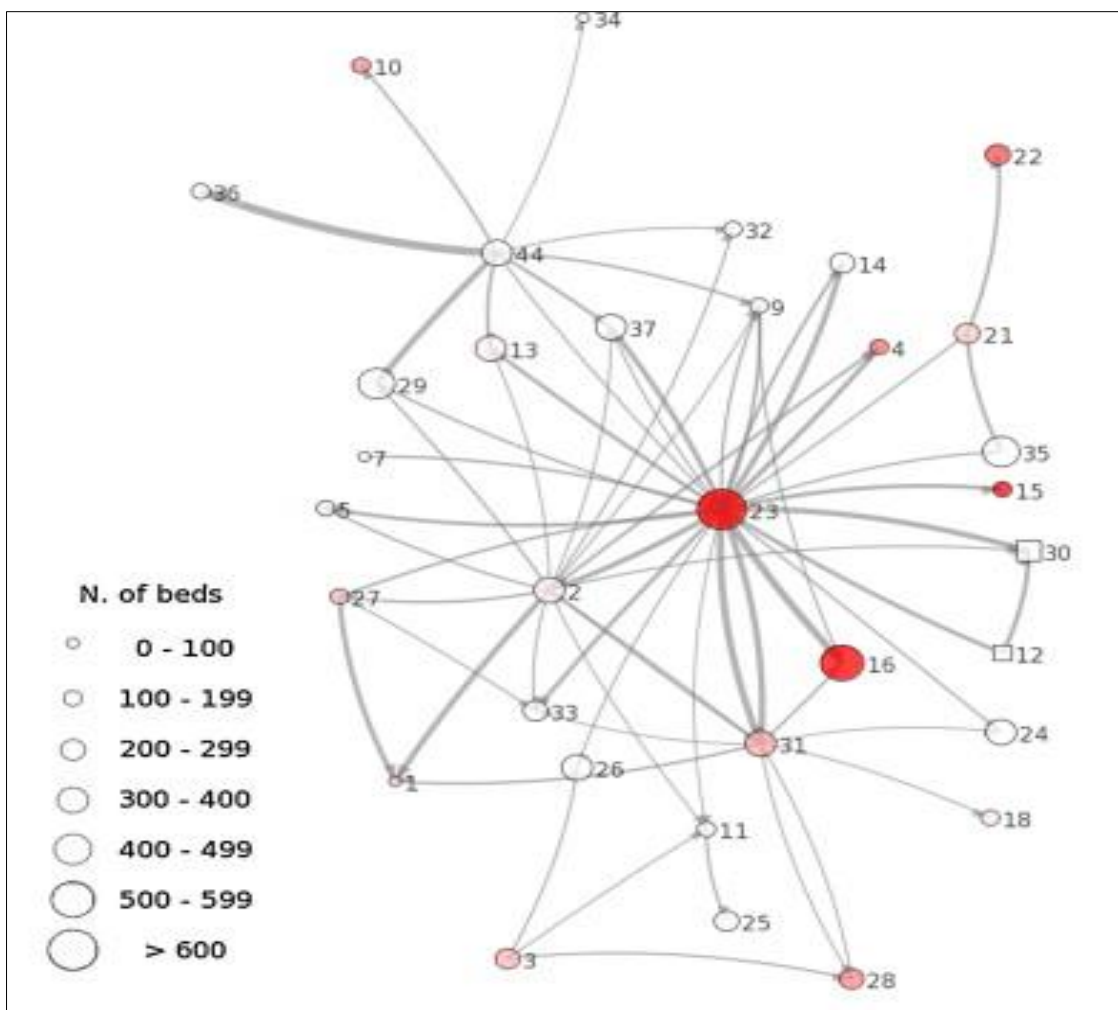


Figura 8: Desenho esquemático da rede hospitalar entre a Holanda e a Alemanha. Os hospitais são representados por símbolos, com círculos e quadrados representando hospitais de cada país. O tamanho do símbolo mostra o número de leitos de cada hospital, enquanto a cor indica sua importância na rede (centralidade), sendo o vermelho escuro o mais importante. As setas conectam os hospitais que transferiram pacientes ao longo de um ano, e a espessura da seta corresponde ao número de pacientes transferidos. (Fonte: Ciccolini et al, 2013.)

No estudo do Grundmann, é defendida a premissa de que as IRAS (em particular aquelas causadas por germes MDR) não podem ser adequadamente monitoradas se avaliados apenas dentro dos limites do hospital. Afinal, estabelecimentos médicos são interdependentes e parte de uma rede maior de prestadores de serviços e da comunidade em geral(34). Donker e colegas, concluem que as intervenções deveriam se concentrar em hospitais que são centrais na rede de referências de pacientes(66), e desenhar as estratégias nacionais de controle de infecções levando em consideração esse fenômeno.

Podemos constatar que encaminhamento de pacientes entre instituições de saúde desempenha um papel importante na disseminação de infecções. Isso é porque existem várias interações além das que acontecem num ambiente hospitalar. Entendendo que o fenômeno é complexo, uma visão ecológica pode resultar benéfica.

O conceito de abordagem ecológica na saúde considera tanto o indivíduo quanto o contexto em que se encontra, bem como a relação entre ambos(67). Essa abordagem pode servir para entender as enfermidades infecciosas, devido a que reconhece que o surgimento e a disseminação de uma infecção são influenciados por vários fatores, incluindo não apenas o próprio patógeno, mas também a vulnerabilidade do hospedeiro e o ambiente circundante. Ao investigar os fatores ambientais que facilitam a propagação de infecções dentro dos hospitais, pode auxiliar no desenvolvimento de medidas eficazes para prevenir e controlar a propagação de doenças como as IRAS.

JUSTIFICATIVA

As IRAS são multifatoriais, o que torna seu estudo complexo. Há determinantes que não são considerados na maioria dos estudos sobre sua epidemiologia, incluindo aqueles relacionados ao nível de prosperidade da região. Considerando os resultados de revisões sistemáticas e pesquisas que englobaram vários estados, que expõem as desigualdades nas taxas de incidência da infecção entre países e regiões em desenvolvimento, há uma lacuna no conhecimento sobre o impacto desses determinantes epidemiológicos nas taxas de infecção em nível local.

De acordo com a literatura, a redução de IRAS associadas a dispositivos pode ser realizada por meio de uma abordagem multimodal de monitoramento (37). Além disso, análises espaço-temporais mesmo simples fornecem melhorias significativas na compreensão da prevenção em relação a resumos descritivos simples(58). Por tanto, avaliar a associação de preditores e as tendências espaço-temporais pode proporcionar uma visão ampla do panorama em diferentes territórios, detectar locais em situação crítica e propor estratégias direcionadas de intervenção para reduzir as infecções nas UTI do São Paulo.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

- Investigar a associação de fatores demográficos, socioeconômicos e de características hospitalares com a incidência dessas infecções.
- Identificar padrões espaciais e temporais na incidência de IRAS associadas a dispositivos nas UTI do Estado.

METODOLOGIA

METODOLOGIA

Delineamento do estudo

Realizou-se estudo ecológico retrospectivo. Se usaram dados fornecidos pela Divisão de Infecção Hospitalar do Centro de Vigilância Epidemiológica do Estado de São Paulo (CVE-SP). Outros dados secundários hospitalares e indicadores socioeconômicos/demográficos dos municípios que os sediam se obtiveram de diversas fontes **(Tabela 3)**.

Local e período do estudo

O local ou cenário do estudo foi o Estado de São Paulo **(Figura 9)**. Trata-se do estado mais habitado no Brasil, com 46.6 milhões de habitantes distribuídos em 645 municípios(68). O estado conta com o Centro de Vigilância Epidemiológica, que realiza, entre outros, ações de vigilância de infecções associadas a dispositivos em Unidades de Terapia Intensiva, desde 2004(19), numa área que engloba um 22% da população do país(69).

O período de estudo compreendeu dados hospitalares e municipais dos anos 2011 até 2018.



Figura 9: Estado de São Paulo: divisão por Grupos de Vigilância Epidemiológica (GVE). (Fonte: Coordenadoria de Controle de Doenças, Secretaria de Estado da Saúde, São Paulo).

Criação de bases de dados e unidades de pesquisa:

Nossos desfechos de interesse foram as taxas de incidência anual de hospitais notificantes ao CVE para as seguintes IRAS:

- ❖ Pneumonias associadas a ventilação mecânica (PAV; incidência por 1.000 dias de uso de ventilação).
- ❖ Infecções primárias da corrente sanguínea associadas a cateter venoso central laboratorialmente confirmadas (IPCS-lab; incidência por 1.000 dias de uso de cateteres venosos centrais).
- ❖ Infecções do trato urinário associadas a sondagem vesical de demora (ITU; incidência por 1.000 dias de uso de sondas vesicais de demora).

As bases de dados englobam 8 planilhas, que representaram cada ano dentro do período do estudo e incluem os dados de IRAS em UTI dos hospitais notificantes. No período, se obtiveram um total de 3281 unidades de pesquisa que foram denominadas como "hospitais-ano", ou seja, é a inclusão de um mesmo hospital como unidade de pesquisa em cada ano em que ele notificou dados. Essa abordagem tem sido usada em estudos ecológicos(70).

Também, se coletaram dados referentes a caracterização dos hospitais (natureza e número de leitos) a partir do banco de dados de livre acesso do Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES, cnes.datasus.gov.br). No caso de número de leitos por hospital, foram agrupados em 4 grupos: menores ou iguais a 49 leitos, 50 a 199 leitos, 200-499 leitos, e 500 ou mais leitos.

Ademais, os dados sobre fatores demográficos e socio-econômicos foram obtidas a partir de informações sobre os municípios que sediam o hospital, disponíveis em bases de domínio público como mostrado na **tabela 3**:

Tabela 3: Variáveis incluídas no modelo para identificação de preditores de infecções relacionadas a assistência à saúde e suas fontes.

Variável	Fonte
<i>Número de Pneumonias associadas a ventilação mecânica</i>	Centro de Vigilância Epidemiológica do Estado de São Paulo (CVE-SP)
<i>Número de Infecções primárias da corrente sanguínea-Laboratorial</i>	Centro de Vigilância Epidemiológica do Estado de São Paulo (CVE-SP)
<i>Número de Infecções do trato urinário</i>	Centro de Vigilância Epidemiológica do Estado de São Paulo (CVE-SP)
<i>Distância (100 Km)</i>	Em sampa (Google)
<i>Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (x 100)</i>	Programa das Nações Unidas para Desenvolvimento (PNUD)
<i>Número de habitantes (x 100 mil)</i>	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)
<i>Densidade demográfica (Hab/km²)</i>	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)
<i>Produto interno bruto (x 1000)</i>	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)
<i>Índice de Gini (x 100)</i>	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)
<i>Renda (x 100)</i>	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)
<i>Taxa de urbanização (%)</i>	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)
<i>Taxa de analfabetismo (%)</i>	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)
<i>Número de leitos (<=49,50-199,200-499 e >=500)</i>	Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES)
<i>Natureza do hospital (Público, Privado, Filantropico)</i>	Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES)

Variáveis associadas ao espaço-tempo, foram representadas em distância (km) do município que sedia o hospital até a Região Metropolitana (São Paulo) e os anos compreendidos nesta pesquisa.

Por fim, foi desenvolvida outra base de dados usando os dados agregados por município, portanto, tiveram como unidade de pesquisa os “município-ano”. Como um grande tamanho amostral pode tornar o teste estatístico muito sensível; julgou-se necessário estabelecer essa base para superar essa dificuldade, além de observar diferenças com a base de hospitais-ano.

Em seguida, seguiu-se a técnica descrita com a primeira base, totalizando 963 unidades de pesquisa “municípios-ano”.

Construção de Modelos estatísticos e procedimentos operacionais do estudo.

As bases de dados se someteram a análise aplicando-se Modelos Lineares Generalizados (MLG)(71-73). A variável resposta foi o número de IRAS associadas a dispositivos. A variável exposição foi o número de dispositivo-dia. Todas as variáveis preditoras foram submetidas ao análise univariado e multivariado, utilizando-se regressão binomial negativa inflada de zeros.

No análise multivariado, se tomou como requisitos que as variáveis incluídas não fossem variáveis colineares. A colinearidade é a expressão da

relação entre duas ou mais variáveis independentes. Sendo um exemplo extremo o fato de que uma variável pode ser prevista perfeitamente por outra (coeficiente de 1). Aplicando o teste de Correlação de Spearman, então, se verificou que as variáveis estatisticamente significativas que resultarem colineares umas das outras não fossem incluídas no mesmo modelo multivariado. Neste trabalho, se considerou excluir do modelo variáveis que apresentassem coeficiente de colinearidade maior a 0.50. Assim, diferentes modelos multivariados foram criados e testados. Se usou o valor de $p < 0.05$ para considerar as variáveis estatisticamente significativas.

Todas as análises foram realizadas no software SAS for Windows, versão 9.4 (SAS Company, Cary, NC, USA) e no software IBM SPSS Statistics 21 (IBM, Armonk, NY, USA).

Georreferenciamento dos hospitais notificantes.

O georreferenciamento dos municípios com hospitais notificantes de IRAS em UTI ao CVE de São Paulo, foi realizado por meio da geocodificação. Isso significa que os endereços foram convertidos em coordenadas geográficas de latitude e longitude, empregando-se um software online ("GPS Visualizer" - www.gpsvisualizer.com, com o algoritmo Bing Maps).

Após deste procedimento, o passo seguinte foi a importação da informação para o software ArcGis 10 (ESRI, Redlands, CA, USA), apoiando-se no uso do Sistema de Referência Geocêntrico para as Américas (SIRGAS 2000).

Desta maneira, se possibilitou o geoprocessamento e georreferenciamento dos dados coletados dos endereços dos hospitais incluídos cadastrados no Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES).

Por fim, realizou-se a identificação de padrões espaciais e temporais da incidência de IRAS. De forma análoga aos procedimentos acima descritos, realizou-se o cruzamento de informações e execução dos trabalhos de georreferenciamento, se obtendo vários mapas temáticos ao fim de localizar e comparar as áreas com densidade incidência de IRAS em UTI no período de estudo.

Para a análise de comportamento de padrões se utilizaram tanto métodos estatísticos como geográficos. No primeiro caso, usou-se um análise espaço-temporal retrospectivo, verificando clusters com taxas altas usando o modelo discreto de Poisson.

O modelo discreto de Poisson requer dados sobre o número de casos e número de habitantes para uma série de localidades de dados, como municípios, assim como dados da latitude e longitude de cada um desses locais. Após cumprir os requerimentos do teste, as densidades de incidência anual de IRAS de todos os hospitais foram plotadas no mapa do Estado de São Paulo, e posteriormente, hospitais pertencentes à região Metropolitana de São Paulo foram separados do resto do estado, a fim de evitar que a grande concentração de hospitais nessa área cause distorção nos resultados. Esse processo foi viabilizado com o software SaTScan v10.1 July 2022.

No segundo método usaram-se mapas de calor ou mapas de Kernel (74) para densidade de incidência anual das IRAS de interesse. Esses mapas são usados como uma alternativa para análise geográfica do comportamento de padrões. Nesta técnica foi necessário o interpolador de Kernel quadrático, com as seguintes características: raio adaptativo, distâncias de comumente planas, e com saída representada em densidade e extensão que englobasse o estado de São Paulo. Mais uma vez, mapas englobando o total dos dados e mapas sem a região Metropolitana (São Paulo) foram gerados.

Por fim, no presente trabalho se propus a abordagem espacial além da análise estatística de fatores preditores, no esforço de compreender e estudar adequadamente a situação de saúde das IRAS em UTI, o qual a nosso ver é primordial para o desenvolvimento de programas de prevenção e políticas de controle de infecções necessárias.

RESULTADOS

RESULTADOS:

Estatística descritiva

Para os desfechos de interesse, contabilizou-se um total de 16.231.618 pacientes-dia. Durante o período compreendido entre os anos 2011 até 2018, as densidades de incidência foram de 12.27, 4.68 e 5.37 por 1000 dispositivos-dia para PAV, IPCS e ITU respectivamente. Na **tabela 4** se mostra a somatória do número de casos das IRAS e dispositivos-dia por ano. A partir dessas informações, se calcularam as densidades incidência anual de cada IRAS (**Tabela 5**) e conseguiu-se ver sua evolução ao longo do tempo (**Figura 10**).

Tabela 4. Número de casos das PAV, IPCS-lab e ITU e o número de dispositivos-dia, por ano, no período 2011-2018.

Ano	Nº PN	Nº IPCS-Lab	Nº ITU	Nº VM-dia	Nº CT-dia	Nº SVD-dia	Nº pac-dia
2011	11 170	5 334	7 210	690 874	936 094	1 025 282	1 673 174
2012	10 274	5 368	6 578	685 870	986 599	1 050 594	1 775 377
2013	9 988	5 548	8 592	745 872	1 070 146	1 112 860	2 161 084
2014	9 325	5 273	6 263	765 603	1 112 668	1 141 354	1 990 910
2015	9 261	5 247	5 631	782 737	1 151 972	1 154 690	2 084 650
2016	8 828	5 392	5 173	784 752	1 218 546	1 157 318	2 154 193
2017	7 505	4 951	5 173	759 124	1 208 601	1 134 767	2 185 730
2018	6 590	4 482	3 043	731 986	1 207 790	1 094 627	2 206 500

Tabela 5. Densidade de incidência de PAV, IPCS-Lab e ITU por ano.

Densidade de Incidencia (DI)	PAV	IPCS-Lab	ITU
2011	16.17	5.70	7.03
2012	14.98	5.44	6.26
2013	13.39	5.18	7.72
2014	12.18	4.74	5.49
2015	11.83	4.55	4.88
2016	11.25	4.42	4.47
2017	9.89	4.10	4.56
2018	9.00	3.71	2.78

(Densidade de Incidência= Casos/dispositivo-dia *1000)

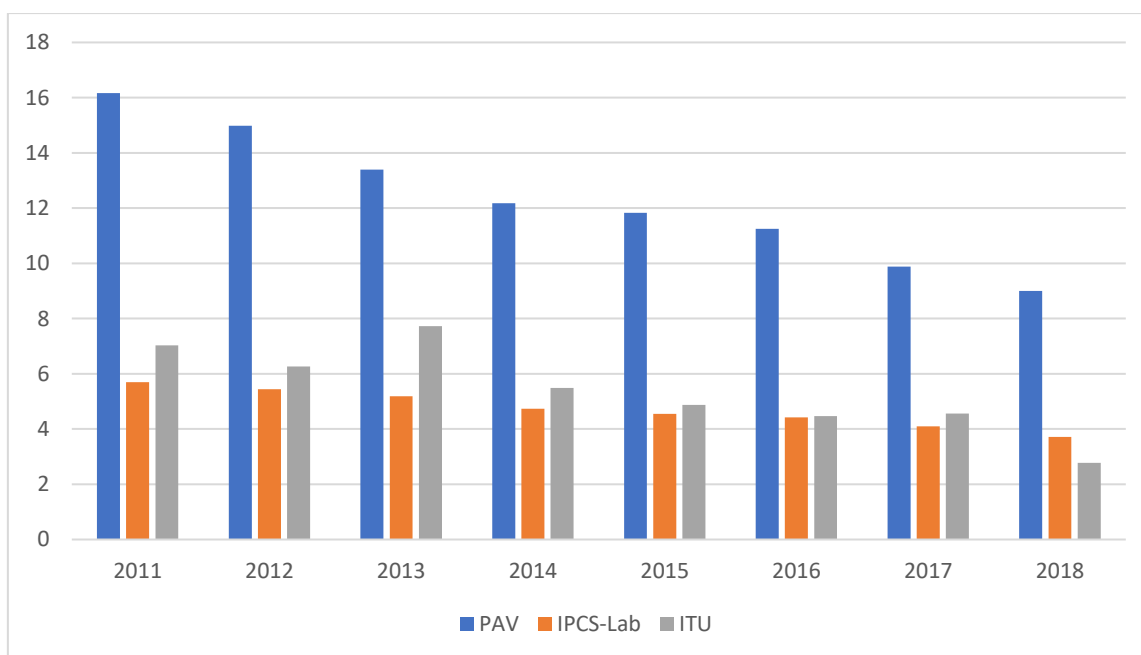


Figura 10. Comparação das densidades de incidência para as diferentes IRAS (PAV, IPCS-Lab, ITU) por cada 1000 dispositivos-dia.

Em nossos resultados podemos observar que, de modo geral, a tendência para os três tipos de IRAS encontra-se no sentido decrescente ao longo do tempo.

Por outro lado, buscamos descrever as diferenças de densidades de incidência entre as regiões e ver se a diferença era significativa, ao invés de apenas comparar as médias. Os resultados do teste estatístico aplicado na densidade de incidência das IRAS em UTI por regiões nos mostram achados interessantes. Observamos que há uma evidente diferença entre a magnitude de como as infecções acometem as regiões em contraste com a região metropolitana **(Tabela 6)**,

Tabela 6. Medianas e quartis de densidades de PAV, IPCS-lab e ITU (por 1000 dispositivo-dia) reportadas por hospitais da Região Metropolitana e outras regiões do Estado.

ANO	TX PAV		TX IPCS-LAB		TX ITU	
	REGIÃO METROPOLITANA	OUTRAS REGIÕES	REGIÃO METROPOLITANA	OUTRAS REGIÕES	REGIÃO METROPOLITANA	OUTRAS REGIÕES
2011	9.79 (5.60-18.10)	15.48 (8.95-24.24)	4.46 (1.81-7.56)	3.61 (0.46-7.39)	4.14 (2.41-8.70)	6.32 (2.40-10.85)
2012	9.37 (4.50-16.85)	14.18 (8.50-22.82)	4.80 (2.18-8.46)	4.06 (1.20-7.74)	3.58 (1.70-7.50)	5.57 (2.53-10.00)
2013	8.13 (3.92-14.47)	12.06 (6.84-21.05)	3.73 (1.79-8.20)	3.65 (1.27-8.00)	3.23 (1.23-6.09)	5.60 (2.45-8.68)
2014	6.00 (2.47-13.30)	11.85 (5.85-19.66)	4.09 (1.74-7.62)	3.21 (0.88-6.77)	2.74 (1.31-5.71)	4.82 (1.90-9.13)
2015	5.18 (2.77-12.51)	11.13 (5.47-19.36)	3.70 (1.34-7.29)	3.10 (0.76-6.06)	2.52 (0.90-5.34)	4.16 (1.83-7.74)
2016	5.08 (2.03-11.39)	10.98 (4.85-17.80)	3.82 (1.35-6.96)	3.14 (0.71-6.42)	1.86 (0.78-3.88)	3.75 (1.48-7.08)
2017	3.57 (1.40-8.74)	8,65 (4,35-17,20)	2.96 (1.23-6.40)	2,66 (0.51-5.88)	1.74 (0.50-3.67)	3.45 (0.92-6.94)
2018	3.34 (1.17-7.94)	7.93 (2.96-15.35)	2.90 (0.98-5.72)	2.72 (0.81-5.53)	1.03 (0.00-2.26)	2.47 (0.68-4.72)

Teste de Mann-Whitney; diferenças significativas ($p < 0,05$) são mostradas em negrito.

Se bem o comportamento temporal se mantém decrescente nos 3 tipos de IRAS, a densidade de incidência de PAV e as ITU resultam constantemente maiores nas regiões do interior do Estado. De forma intrigante, se aprecia que as taxas de IPCS são ligeiramente maiores na região metropolitana.

Interpretando o teste empregado, se demonstrou que o local (região metropolitana ou não metropolitana) tem efeito sobre as taxas de densidade de incidência de VAP e ITU, mas não de IPCS ($P < 0.05$).

Análise de preditores:

Em nossa análise se mostrou vários achados. Em geral, se sobressai a variável tempo (ano), unanimemente significativa em todos os modelos univariados e multivariados (**Tabelas 7-12**). Como esperado, essa associação resultou negativa (*Incidence rate ratio*, IRR, menor a 1) para as diferentes IRAS associadas a dispositivos. Essa associação negativa, indica que há menores casos das infecções estudadas quanto maior seja o tempo (ano).

Modelo “hospital-ano”

Observando os resultados da análise multivariada por unidades hospital-ano, a distância é um fator que se mostra significativo para PAV, IPCS-Lab e ITU, porém em sentidos diferentes.

Ela foi considerada como um fator associado positivamente -ou seja- maior número de casos, para PAV (IRR:1.06, IC-95%: 1.04-1.08) e ITU (IRR:1.03, IC-95%: 1.00-1.05) **(Tabela 7 e 9)**, mas como fator associado negativamente (IRR:0.95, IC 95%:0.93-0.97) para IPCS. **(Tabela 8)**.

Tabela 7: Modelo multivariado (Regressão binomial negativa) de preditores de incidência de PAV nos hospitais notificantes ao CVE (2011-2018).

FATORES DE RISCO	ANALISE UNIVARIADO		ANALISE MULTIVARIADO	
	RT (95%IC)	p	RT (95%IC)	p
Características espaço-temporais				
Ano	0.92 (0.91-0.93)	0.00	0.92 (0.91-0.93)	0.00
Região metropolitana	0.60 (0.56-0.64)	0.00		
Distancia (x 100km)	1.09 (1.08-1.11)	0.00	1.06 (1.04-1.08)	0.00
Características demográficas				
Habitantes (x 100 mil)	0.99 (0.99-0.99)	0.00		
Densidade demográfica (hab/km ²)	0.99 (0.99-0.99)	0.00		
Taxa de urbanização (%)	0.96 (0.95-0.97)	0.00		
Taxa de analfabetismo (%)	1.17 (1.14-1.21)	0.00		
IDHM (x 100)	0.93 (0.92-0.95)	0.00	0.96 (0.95-0.97)	0.00
Características socioeconômicas				
PBI (x 1000)	0.99 (0.99-0.99)	0.00		
Renda (x 100)	0.93 (0.92-0.94)	0.00		
GINI (x 100)	0.96 (0.96-0.97)	0.00		
Características do hospital				
Natureza				
<i>Público (referencia)</i>	...			
<i>Privado</i>	0.87 (0.81-0.93)	0.00	0.75 (0.69-0.80)	0.00
<i>Filantrópico</i>	1.26 (1.17-1.36)	0.00		
Leitos				
<i><=49 (referencia)</i>	...			
50-199	0.99 (0.87-1.12)	0.94	0.84 (0.75-0.95)	0.00
200-499	0.82 (0.72-0.93)	0.00	0.68 (0.59-0.77)	0.00
<i>>=500</i>	0.77 (0.64-0.94)	0.01	0.63 (0.52-0.76)	0.00
* Os resultados estatisticamente significativos (p<0.05) são apresentados em negrito.				

Tabela 8. Modelo multivariado (Regressão binomial negativa) de preditores de incidência de IPCS-lab nos hospitais notificantes ao CVE (2011-2018).

FATORES DE RISCO	ANALISE UNIVARIADO		ANALISE MULTIVARIADO	
	RT (95%IC)	p	RT (95%IC)	p
Características espaço-temporais				
Ano	0.95 (0.93-0.96)	0.00	0.95 (0.93-0.96)	0.00
Região metropolitana	0.91 (0.85-0.98)	0.01		
Distancia (x 100km)	0.94 (0.92-0.96)	0.00	0.95 (0.93-0.97)	0.00
Características demográficas				
Habitantes (x 100 mil)	0.99 (0.99-1.00)	0.13		
Densidade demográfica (hab/km ²)	1.00 (0.99-1.00)	0.24		
Taxa de urbanização (%)	1.00 (0.99-1.01)	0.38		
Taxa de analfabetismo (%)	1.03 (1.00-1.07)	0.04		
IDHM (x 100)	0.98 (0.96-0.99)	0.01		
Características socioeconômicas				
PBI (x 1000)	1.00 (0.99-1.00)	0.54		
Renda (x 100)	0.98 (0.97-0.99)	0.03		
GINI (x 100)	1.00 (0.99-1.00)	0.63		
Características do hospital				
Natureza				
<i>Público (referencia)</i>	...			
<i>Privado</i>	0.68 (0.63-0.73)	0.00	0.64 (0.59-0.69)	0.00
<i>Filantrópico</i>	0.76 (0.70-0.83)	0.00	0.79 (0.72-0.87)	0.00
Leitos				
<=49 (referencia)	...		...	
50-199	1.01 (0.87-1.17)	0.82		
200-499	0.99 (0.85-1.15)	0.93	0.73 (0.63-0.86)	0.00
>=500	0.85 (0.69-1.05)	0.15	0.59 (0.47-0.73)	0.00
* Os resultados estatisticamente significativos (p<0.05) são apresentados em negrito.				

Tabela 9. Modelo multivariado (Regressão binomial negativa) de preditores de incidência de ITU-Cateter nos hospitais notificantes ao CVE (2011-2018).

	ANALISE UNIVARIADO		ANALISE MULTIVARIADO	
FATORES DE RISCO	RT (95%IC)	p	RT (95%IC)	p
Características espaço-tempo				
Ano	0.91 (0.90-0.93)	0.00	0.91 (0.89-0.92)	0.00
Região metropolitana	0.55 (0.51-0.60)	0.00		
Distancia (x 100 km)	1.04 (1.01-1.06)	0.00	1.03 (1.01-1.05)	0.01
Características demográficas				
Habitantes (x 100 mil)	0.99(0.99-0.99)	0.00		
Densidade demográfica (hab/km ²)	0.99 (0.99-0.99)	0.00		
Taxa de urbanização (%)	0.99 (0.98-1.00)	0.38		
Taxa de analfabetismo (%)	1.09 (1.05-1.13)	0.00		
IDHM (x 100)	0.97 (0.96-0.99)	0.00		
Características socioeconômicas				
PBI (x 1000)	0.99 (0.99-0.99)	0.00		
Renda (x 100)	0.95 (0.94-0.96)	0.00		
GINI (x 100)	0.96 (0.96-0.97)	0.00		
Características do hospital				
Natureza				
<i>Público (referencia)</i>	...		...	...
<i>Privado</i>	1.10 (1.01-1.20)	0.02	0.89 (0.81-0.98)	0.02
<i>Filantrópico</i>	1.08 (0.98-1.19)	0.10		
Leitos				
<i><=49 (referencia)</i>	...	...	...	...
<i>50-199</i>	1.11 (0.95-1.30)	0.15		
<i>200-499</i>	0.65 (0.55-0.76)	0.00	0.60 (0.50-0.71)	0.00
<i>>=500</i>	0.68 (0.54-0.87)	0.00	0.62 (0.48-0.79)	0.00
* Os resultados estatisticamente significativos (p<0.05) são apresentados em negrito.				

A "Natureza do hospital", especificamente, hospitais classificados como privados, apresentam-se como fatores associados negativamente para todas as IRAS, em comparação com hospitais classificados como públicos (referencia) **(Tabelas 7-9)**. Isso significa que há menos casos de IRAS em aqueles hospitais do que casos em hospitais públicos.

Mais um achado notável foi aquele obtido com o IDHM, que se mostrou associado negativamente **(Tabela 7)** com PAV (IRR: 0.96, IC:0.95-0.97). Então, indica que hospitais localizados em municípios com maior índice de desenvolvimento humano, apresentam menos casos de PAV.

Os casos de IRAS foram menores quanto maior o número de leitos, como observado na associação negativa. Além disso, examinando as probabilidades de não ter casos de IRAS segundo a categoria de leitos, se encontra que nas PAV e IPCS quanto maior fosse o número de leitos, menores possibilidades de ter casos das IRAS mencionadas. Só no caso das ITU foi ao inverso. Resumidamente, a associação estatística dos leitos resulta negativa com todas as IRAS, o que pode ser traduzido como que o maior número de leitos resulta ser um fator de "proteção".

Modelo “Hospitais por município-ano”

Mais uma vez, a distância é um fator associado positivamente (IRR:1.05, IC 95%:1.02-1.07) com as PAV' (**Tabela 10**) e negativamente (IRR:0.91, IC 95%: 0.89-0.94) com as IPCS-Lab (**Tabela 11**), fenômeno também presente na análise por hospitais-ano.

Em quanto a fatores socioeconômicos a renda mostrou-se significativa (IRR: 0.98, IC 95%: 0.96-0.99) apenas para as PAV (**Tabela 10**).

Tabela 10. Modelo multivariado (Regressão binomial negativa) de preditores de incidência de PAV nos hospitais por municípios (2011-2018).

FATORES DE RISCO	ANALISE UNIVARIADO		ANALISE MULTIVARIADO	
	RT (95%IC)	p	RT (95%IC)	p
Características espaço-tempo				
Ano	0.93(0.91-0.94)	0.00	0.93 (0.91-0.95)	0.00
Região metropolitana (Capital)	0.56 (0.38-0.82)	0.00		
Distancia (x 100km)	1.05 (1.03-1.08)	0.00	1.05 (1.02-1.07)	0.00
Características demográficas				
Habitantes (x 100 mil)	0.99 (0.99-0.99)	0.00		
Densidade demográfica (hab/km ²)	0.99 (0.99-0.99)	0.00		
Taxa de urbanização (%)	0.98 (0.98-0.99)	0.00		
Taxa de analfabetismo (%)	1.04 (1.00-1.08)	0.03		
IDHM (x 100)	1.00 (0.98-1.02)	0.84		
Características socioeconômicas				
PBI (x 1000)	1.00 (0.99-1.00)	0.73		
Renda (x 100)	0.98 (0.96-0.99)	0.03	0.98 (0.96-0.99)	0.02
GINI (x 100)	0.98 (0.97-0.99)	0.00		
* Os resultados estatisticamente significativos (p<0.05) são apresentados em negrito.				

Tabela 11. Modelo multivariado (Regressão binomial negativa) de preditores de incidência de IPCS-lab nos hospitais por municípios (2011-2018).

	ANALISE UNIVARIADO		ANALISE MULTIVARIADO	
FATORES DE RISCO	RT (95%IC)	p	RT (95%IC)	p
Características espaço-tempo				
Ano	0.96 (0.94-0.98)	0.00	0.96 (0.94-0.98)	0.00
Região metropolitana (Capital)	0.84 (0.54-1.31)	0.44		
Distancia (x 100km)	0.91 (0.89-0.94)	0.00	0.91 (0.89-0.94)	0.00
Características demográficas				
Habitantes (x 100 mil)	0.99 (0.99-1.00)	0.90		
Densidade demográfica (hab/km ²)	1.00 (1.00-1.00)	0.01		
Taxa de urbanização (%)	0.99 (0.99-1.00)	0.77		
Taxa de analfabetismo (%)	1.00 (0.96-1.05)	0.72		
IDHM (x 100)	0.99 (0.97-1.01)	0.63		
Características socioeconômicas				
PBI (x 1000)	1.00 (0.99-1.00)	0.11		
Renda (x 100)	0.99 (0.98-1.02)	0.93		
GINI (x 100)	1.01 (0.99-1.02)	0.25		
* Os resultados estatisticamente significativos (p<0.05) são apresentados em negrito.				

Na ITU a densidade demográfica se mostra como um fator negativamente associado (IRR: 0.99, IC 0.99-0.99) **(Tabela 12)**. Porém, a significância obtida parece ser acadêmica, no sentido que, tendo um valor muito próximo a 1 (não significativo), o valor para propósitos práticos é muito escasso.

Tabela 12. Modelo multivariado (Regressão binomial negativa) de preditores de incidência de ITU-cateter nos hospitais por municípios (2011-2018).

FATORES DE RISCO	ANALISE UNIVARIADO		ANALISE MULTIVARIADO	
	RT (95%IC)	p	RT (95%IC)	p
Características espaço-tempo				
Ano	0.93 (0.91-0.96)	0.00	0.93 (0.91-0.96)	0.00
Região metropolitana (Capital)	0.50 (0.28-0.88)	0.02		
Distancia (x 100km)	0.98 (0.94-1.01)	0.18		
Características demográficas				
Habitantes (x 100 mil)	0.99 (0.98-0.99)	0.01		
Densidade demográfica (hab/km ²)	0.99 (0.99-0.99)	0.02	0.99 (0.99-0.99)	0.00
Taxa de urbanização (%)	1.00 (0.98-1.01)	0.89		
Taxa de analfabetismo (%)	1.04 (0.99-1.09)	0.13		
IDHM (x 100)	0.99 (0.97-1.01)	0.27		
Características socioeconômicas				
PBI (x 1000)	1.00 (0.99-1.00)	0.63		
Renda (x 100)	0.98 (0.96-1.00)	0.07		
GINI (x 100)	0.98 (0.97-0.99)	0.01		
* Os resultados estatisticamente significativos (p<0.05) são apresentados em negrito.				

Georreferenciamento de hospitais.

O processo de georreferenciamento foi executado de acordo com a metodologia descrita, permitindo a localização precisa da posição e área de um prédio. Isso possibilitou o geoprocessamento dos hospitais notificantes ao Centro de Vigilância Epidemiológica do Estado, usando os dados dos endereços levantados do Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES). A **Figura 11** apresenta o mapa temático das áreas sob estudo, elaborado com o programa ArcGIS.

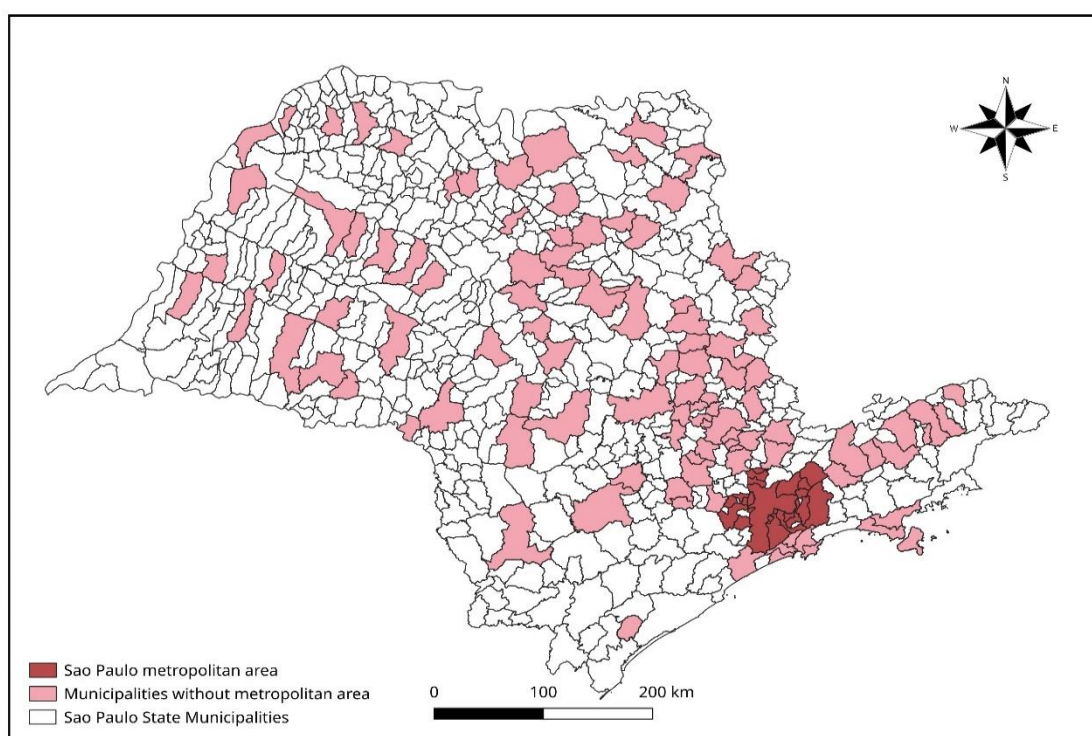


Figura 11: Georreferenciamento de hospitais que tem unidades de terapia intensiva e que notificaram IRAS associadas a dispositivos ao CVE. As áreas mais coloridas (vermelho escuro) representam a região metropolitana de São Paulo e as menos coloridas (vermelho claro) representam as outras regiões sob estudo.

Pode-se observar que a área correspondente aos municípios incluídos no estudo está distribuída equitativamente, o que nos permite estimar que eles constituem metade do território total do Estado. Especificamente, quando visto em termos mais amplos, a área metropolitana de São Paulo corresponde a menos de um milésimo da superfície brasileira e um pouco mais de 3% do território paulista (IGBE, 2020).

Em seguida, foram identificados padrões espaciais e temporais das IRAS sob estudo. A presença de conglomerados geográficos estatisticamente significativos foi estabelecida por meio do teste de probabilidades de Poisson, procurando áreas com altas taxas de incidência. O resultado é mostrado na **Figura 12**, que exibe a distribuição geográfica de casos de incidência de IRAS associadas a dispositivos em UTI entre os anos de 2011 e 2018.

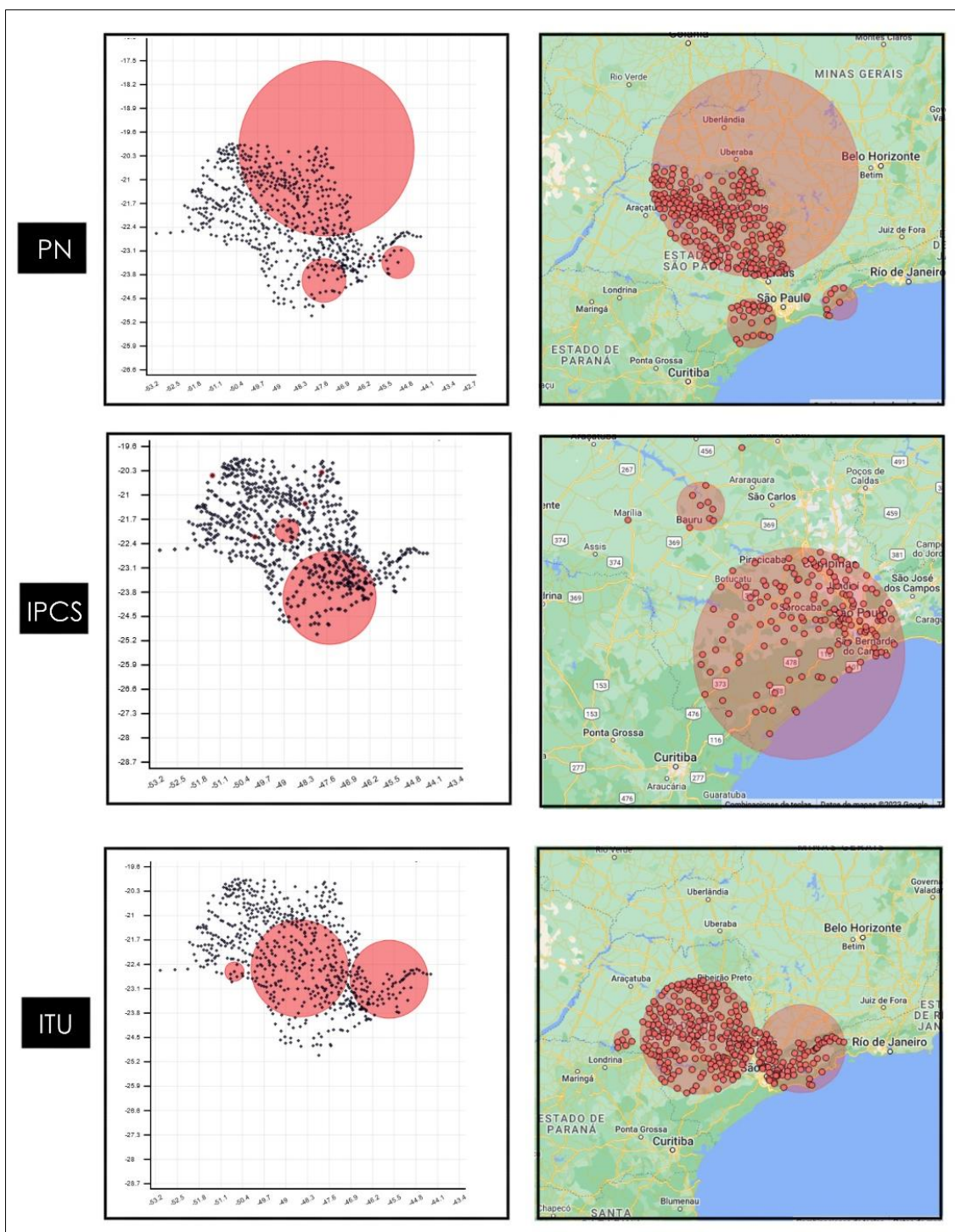


Figura 12: Mapas de georreferenciamento de casos (esquerda) e mapa geográfico (direita) de IRAS associadas a dispositivos. Clusters estatisticamente significativos representados em vermelho. PN, Pneumonia; IPCS-lab, Infecção primária da corrente sanguínea confirmada laboratorialmente; ITU, Infecção do trato urinário.

Na imagem, é notável que as maiores aglomerações de incidência de IRAS se concentram perto do litoral e da Região Metropolitana de São Paulo (que foi excluída dos mapas).

Alguns clusters interessantes podem ser notados à primeira vista, embora tenham sido encontrados 14 clusters estatisticamente significativos em vários momentos (Ver **tabela 12**), conforme listados a seguir:

Tabela 12: Análise retrospectivo de espaço-tempo (Modelo de probabilidades de Poisson). Unidades de agregação de tempo por ano.

IRAS	Cluster	Número de municípios incluídos no cluster	Período de tempo	RR	P-Valor
PN-VM	Nº 1	240	2011/1/1-2014/12/31	1.41	< 0.00
	Nº 2	26	2015/1/1-2018/12/31	1.76	< 0.00
	Nº 3	8	2015/1/1-2015/12/31	1.54	0.00
	Nº 4	1	2013/1/1-2013/12/31	4.93	< 0.00
IPCS-CVC	Nº 1	146	2011/1/1-2014/12/31	1.60	< 0.00
	Nº 2	8	2013/1/1-2014/12/31	1.71	0.00
	Nº 3	1	2014/1/1-2017/12/31	2.39	< 0.00
	Nº 4	1	2011/1/1-2013/12/31	4.45	0.00
	Nº 5	1	2014/1/1-2014/12/31	4.49	0.00
	Nº 6	1	2018/1/1-2018/12/31	9.02	0.00
ITU-SVD	Nº 1	210	2011/1/1-2014/12/31	1.64	< 0.00
	Nº 2	80	2011/1/1-2012/12/31	1.61	< 0.00
	Nº 3	6	2017/1/1-2017/12/31	21.27	< 0.00
	Nº 4	1	2013/1/1-2013/12/31	21.07	< 0.00

Com base nos resultados, é possível notar que o maior cluster foi detectado no caso das pneumonias, abrangendo 240 municípios de 2011 a 2014. Nesse período, o risco de encontrar um grande número de casos de pneumonia foi 1,4 vezes maior nas localizações dentro do cluster, comparadas com aquelas fora dele. Com um p-valor muito menor do que 0,01, isso indica

que as chances de que as aglomerações detectadas fossem produto do acaso são diminutas.

Além disso, foram produzidos mapas de Kernel, representados nas **Figuras 13, 14 e 15**, como método de análise secundária. Para evitar o viés de concentração de hospitais, também a Região Metropolitana foi retirada.

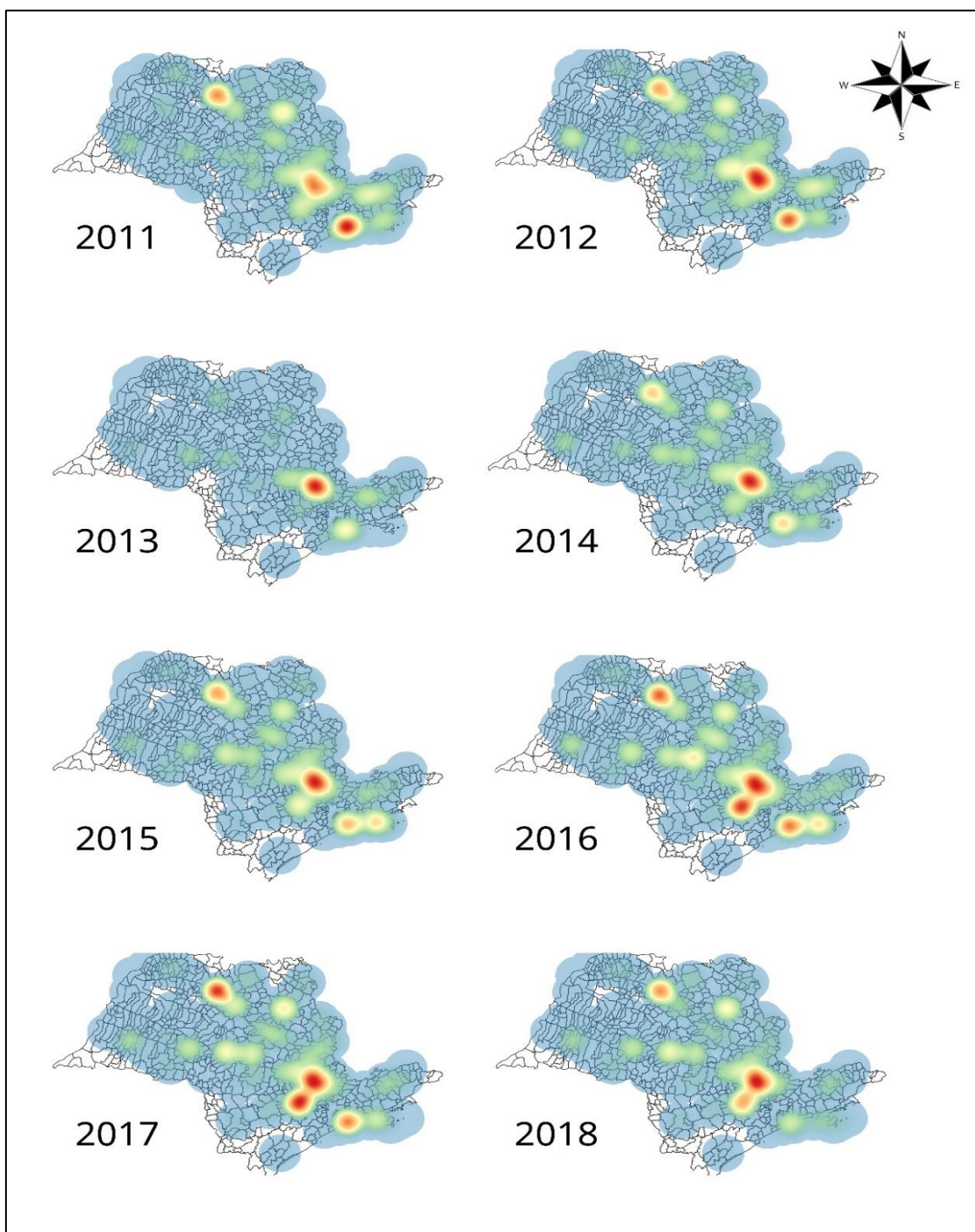


Figura 13: Mapas de Kernel de incidência de PN-VM (Pneumonia associada a Ventilação Mecânica) em UTI no Estado de São Paulo.

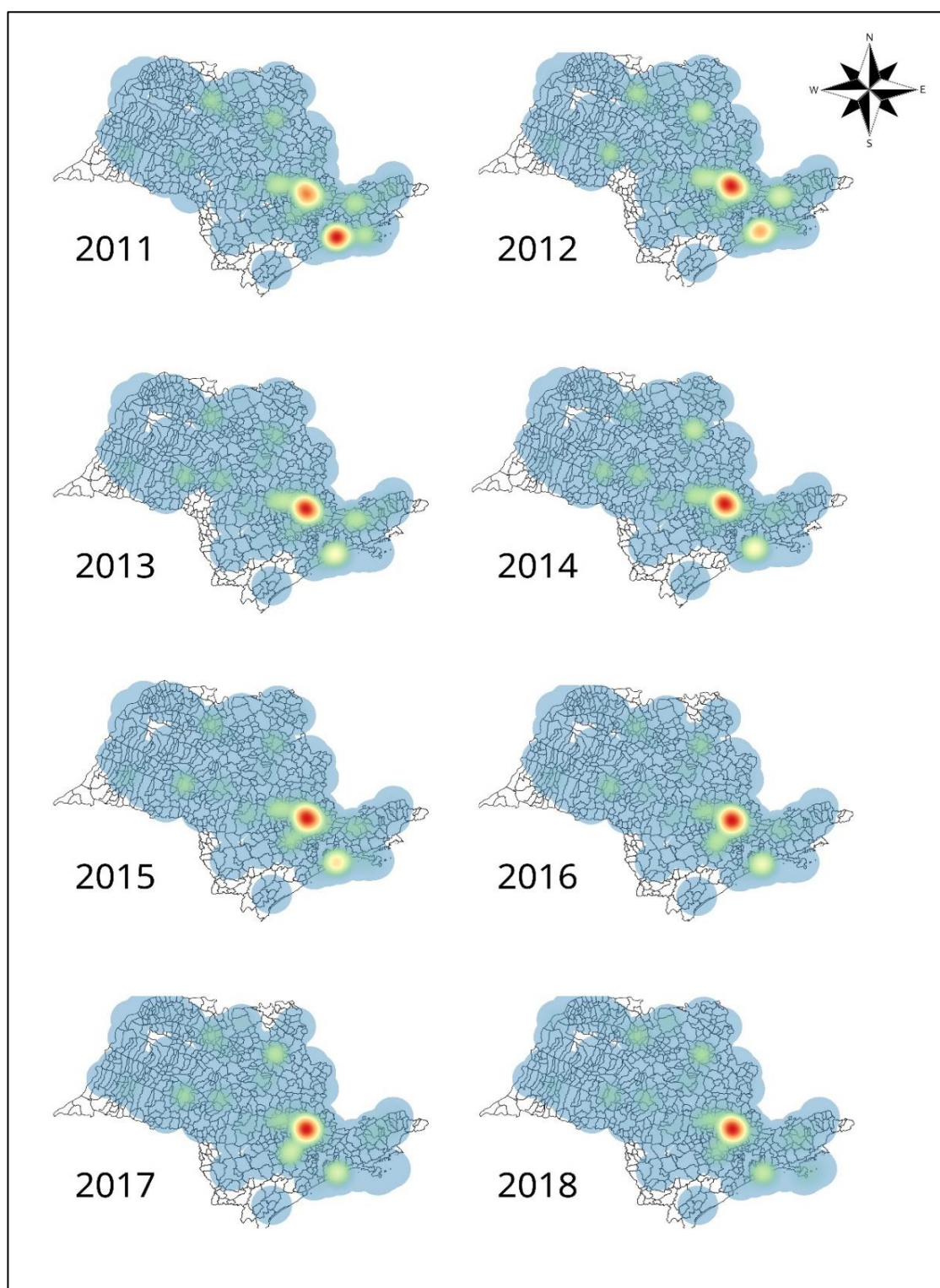


Figura 14: Mapas de Kernel de incidência de IPCS-lab (Infecção primária da corrente sanguínea-laboratorial) em UTI no Estado de São Paulo.

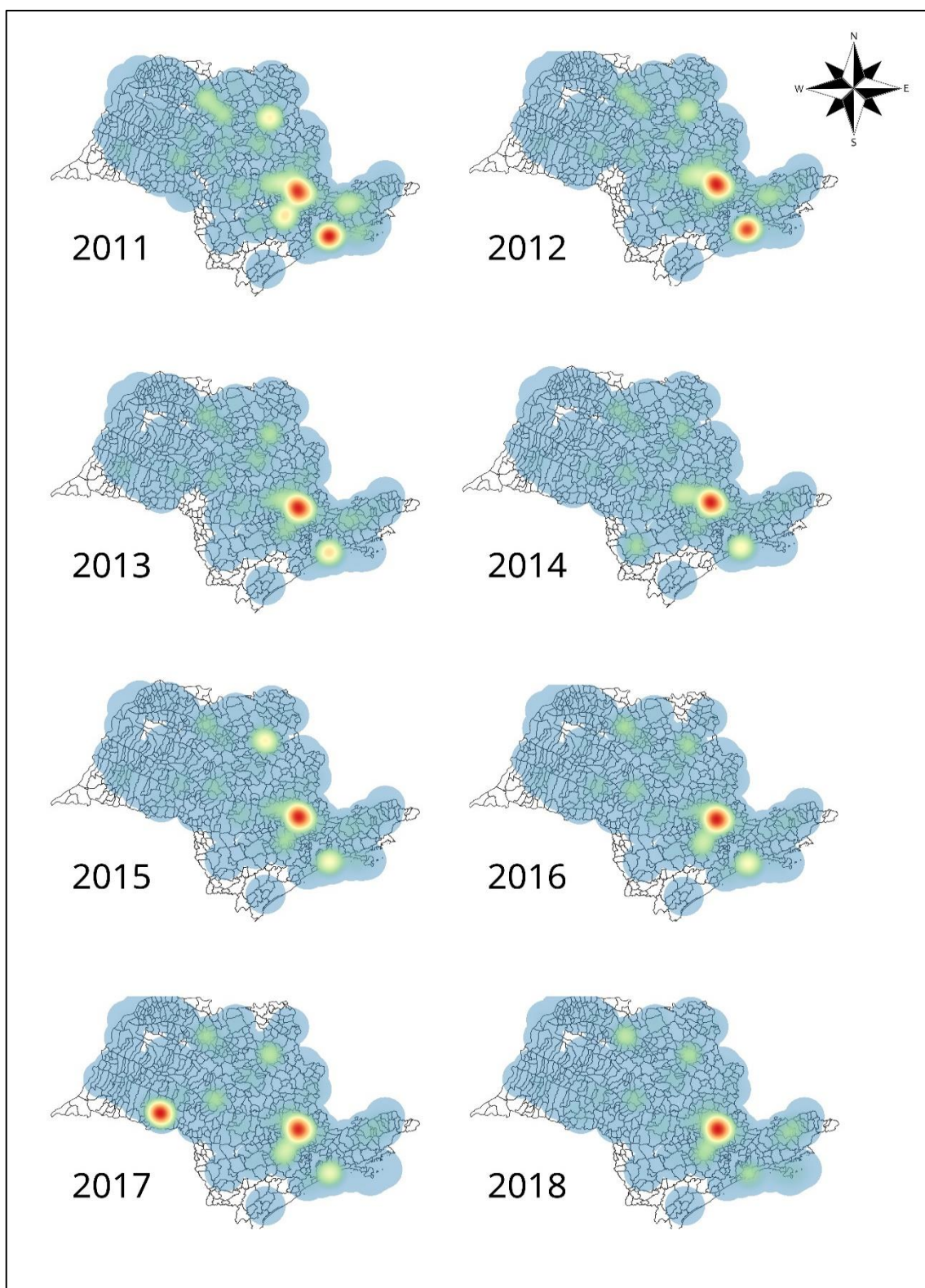


Figura 15: Mapas de Kernel de incidência de ITU-SVD (Infecção do trato urinário associada a Sonda Vesical de Demora) em UTI no Estado de São Paulo.

Um aspecto importante a ser observado é o número decrescente de destacados hotspots, ou pontos de calor, ao longo dos anos para as IPCS e ITU. No entanto, esse panorama não é claro no caso PAV, uma vez que os pontos de calor se mostram estáveis.

DISCUSSÃO

DISCUSSÃO

As Infecções Relacionadas à assistência à saúde (IRAS) são um problema persistente e significativo em ambientes de saúde, afetando milhões de pacientes em todo o mundo a cada ano. Essas infecções estão associadas ao aumento da morbidade, mortalidade e custos de saúde e podem ser causadas por uma ampla gama de patógenos, incluindo bactérias, vírus e fungos. Embora muitos esforços tenham sido feitos para prevenir e controlar as IRAS, elas continuam a representar um desafio significativo para os profissionais de saúde(75).

Os fatores que podem aumentar o risco de IRAS são diversos, e incluem fatores além dos procedimentos médicos, características dos pacientes e ambientes hospitalares (35, 52, 53). Como foi referido, existe uma rede de saúde que engloba uma ampla gama de variáveis, se tornando uma mistura complexa. Com base nessa ideia, nosso estudo teve como objetivo estudar esse fenômeno de forma "ecológica". Uma perspectiva ampla, que inclui variáveis socioeconômicas, demográficas e hospitalares, bem como a distribuição espacial e temporal, pode nos oferecer informações importantes sobre as causas subjacentes dessas infecções e desenvolver intervenções direcionadas para reduzir sua incidência. Avaliamos esse conjunto de variáveis para identificar possíveis preditores de IRAS, especialmente nas UTIs, onde os pacientes estão em maior risco de contrair a doença(25, 26, 36). Os achados obtidos são notáveis, e sua interpretação deve ser tomada com cuidado.

A variável de tempo, medida em anos, demonstrou consistentemente uma associação negativa com todos os desfechos de IRAS estudados em todos os modelos utilizados. Do ponto de vista temporal, isso indica uma diminuição das IRAS, o que é corroborado por evidências de estudos supranacionais prévios e concorda com as constatações do CVE-SP sobre a redução da incidência de IRAS em UTI **(44, 55, 76)**.

A distância também é outro fator que resultou significativo, em 5 de 6 modelos criados **(Tabelas 5-9)**. No caso de PAV e ITU nos modelos hospital-ano, a associação positiva pode ser indicativa que hospitais localizados a maiores distancias da capital possuam menos recursos para prevenir essas infecções e por tanto apresentam mais casos de essas IRAS. Por outro lado, temos que entre a distância e as IPCS há uma associação negativa. Lembrando que neste estudo as taxas de IPCS foram as únicas infecções sob estudo que se mostraram levemente elevadas na capital quando comparada com outras regiões, o resultado é coerente. Uma possibilidade a considerar é que hospitais localizados a distancias longes da capital não possuam os recursos para realizar os procedimentos requeridos para o diagnóstico. Como é sabido, para o diagnóstico de IPCS laboratorial é necessário da realização de hemoculturas, (77, 78) já que permite ter um diagnóstico definitivo, porem esse procedimento pode não estar disponível em todos os hospitais. Ou seja, pode indicar que hospitais localizados a distancias longes da capital não possuam os meios para realizar os procedimentos requeridos para o diagnóstico, resultando em menores casos notificados. Além disso, o habito de coleta de hemoculturas é diferente na região metropolitana do que outras regiões, por tanto é possível

que o habito de coleta, influenciado pela expertise e os recursos disponíveis do hospital, pode impactar no número de casos de IPCS reportados. A qualidade laboratorial também pode influenciar neste achado. Nos modelos município-ano, também se encontrou associação significativa da distância com PAV e IPCS (**Tabelas 8 e 9**), no mesmo sentido que o achado nos análises por hospital-ano. Assim, reforça-se os resultados e a importância deste preditor e da possibilidade de que menores recursos em municípios mais longes da capital influenciam nas taxas de infecção de PAV e IPCS.

A “natureza do hospital” é outra variável significativa constante. Os resultados mostram uma associação positiva entre hospitais públicos (referência) e maiores casos de IRAS, mas essa resulta negativa com hospitais privados (**Tabelas 5-7**). Que essa relação particular tomasse esse rumo era esperável. Geralmente, os hospitais públicos são os que recebem o maior número de pacientes em estado crítico, inclusive os internados em UTI (34). Além disso, são os mais envolvidos nas redes de transferência de pacientes, ou seja, quais pacientes são mobilizados por “encaminhamento” de um hospital de baixa complexidade para outro de maior complexidade. Isso também ocorre na direção oposta (contrarreferência) (34).

Se pode considerar também, do ponto de vista institucional/gerencial, a possibilidade de que hospitais privados terem mais recursos para tratar IRAS ou doenças em geral, de forma mais eficiente do que os hospitais públicos, o qual produz menor número de casos. Ou que os hospitais privados simplesmente tenham uma gestão mais capacitada. Porém, ao contrário do que se pensa, não se tem demonstrado que os hospitais pertencentes à rede pública sejam

mais eficientes ou menos eficientes que hospitais da rede privada(79), ou que hospitais públicos tivessem deficiências maiores comparados com hospitais privados, segundo o Inquérito Nacional de Prevalência e Estrutura para Controle de IRAS(20).

Por fim, entre os parâmetros socioeconômicos e demográficos, uma descoberta relevante é a associação entre a IDHM e as PAV por hospitais **(Tabela 7)**. O IDHM é uma medida composta de indicadores de três dimensões do desenvolvimento humano: longevidade, educação e renda. Seus valores variam no intervalo de 0 a 1, quanto mais próximo de 1, maior o desenvolvimento humano. Nossos achados indicam que quanto maior o IDHM é menor o número de casos de PAV.

Além disso, a renda mostrou-se significativa nos municípios-ano para as PAV **(Tabela 8)** e no caso do número de leitos se revelou que quanto maior seja a quantidade, é menos provável taxas elevadas de IRAS em UTI. Como referido anteriormente, nos países e regiões de baixa renda, as IRAS representam uma carga maior(33, 44). É razoável inferir que as elevadas taxas da doença sejam um espelho que retrata o limitado desenvolvimento nesses territórios.

Todas essas descobertas levam-nos a presumir que a presença de desigualdades de recursos e nível de progresso está relacionada as infecções estudadas. Nossa hipótese expressa que as variações nas taxas de incidência de infecções associadas a dispositivos nas diversas regiões do Estado de São Paulo são uma expressão das características do desenvolvimento das localidades. Essa hipótese se apoia nas conclusões da revisão sistemática

financiada pela OMS (44), na qual se expressa que a incidência de IRAS está relacionada ao grau de desenvolvimento dos territórios. Acreditamos que nossos resultados são coerentes.

A desigualdade e a pobreza são fatores de risco conhecidos para várias doenças, e sua relação com a saúde de populações menos favorecidas é evidente em todo o mundo(80).

O Brasil é um país altamente desigual(81) em muitas áreas, como o acesso a serviços de saúde. Embora esforços tenham sido feitos para melhorar este cenário, as históricas disparidades estruturais, econômicas e sociais estão presentes(80) Como pudemos demonstrar, há um impacto de fatores relacionados a estas condições sobre as taxas de incidência de IRAS na UTI.

Altas taxas implicam muita frequência de casos de infecções, mais dias de internação e maior risco de adquirir deficiências permanentes e, na pior das circunstâncias, maiores taxas de mortalidade(26, 52). É uma realidade preocupante, devido a que os pacientes na UTI já possuem uma doença original, o que os coloca em risco de morte e as IRAS representam um risco adicional para esses pacientes (26).

As diferenças também se podem refletir na grande desigualdade entre os serviços de saúde. As características dos hospitais podem fazer alguns apresentar mais casos de IRAS do que outros. Para compreender essa desvantagem, se investigou as características dos hospitais e os fatores socioeconômicos/demográficos do município que podem contribuir

potencialmente para a incidência desses patógenos. Conforme o evidenciado em algumas pesquisas, os hospitais fazem parte de uma rede(34). Existe entre eles uma forte conectividade, que pode influenciar na incidência da doença em hospitais localizados dentro de uma área geográfica perimetral.

“Clusters” referem-se a grupos ou concentrações de eventos que ocorrem em uma área geográfica e período de tempo específicos. Os métodos de detecção de cluster são técnicas estatísticas que permitem identificar a presença desses agrupamentos e determinar se eles são estatisticamente significativos ou ocorrem por acaso(82). Com base nessas informações, foi conduzida uma análise espaço-temporal para identificar possíveis agrupamentos ou clusters de hospitais com alta incidência de IRAS em UTI. Nossos resultados observamos que as maiores concentrações ou clusters da densidade de incidência de IRAS encontram-se próximas da área metropolitana (excluída dos mapas) ou perto do litoral. Esse achado era esperado, considerando que os hospitais fazem parte de uma rede de conexões na assistência à saúde, e a região metropolitana é uma área densa populacional. É conhecido que na região metropolitana, os hospitais estão concentrados e há um intenso compartilhamento de pacientes, incluindo pacientes em estado grave, para hospitais de maior complexidade(34).

Os mapas de kernel reforçam esse achado, identificando importantes pontos de calor nessas áreas geográficas próximas à área metropolitana, diferentemente do interior. Pode-se observar também a presença de hotspots em áreas longe da capital do Estado. À primeira vista, isso pode parecer contraditório, no entanto, é importante lembrar que as áreas do interior

geralmente são mais vulneráveis devido à escassez de recursos para a assistência à saúde. Além disso, a distância que separa essas regiões da capital pode influenciar no comprometimento com as iniciativas de prevenção de IRAS.

Um estudo feito no Estado avaliou os fatores espaciais e demográficos que influenciam a vulnerabilidade à COVID-19 em 604 cidades do interior do estado de São Paulo. Os resultados revelaram que cidades com maior densidade populacional, status socioeconômico mais baixo e acesso limitado a cuidados de saúde apresentavam maior vulnerabilidade à doença infecciosa, observando-se assim um fenômeno análogo ao achado nesta pesquisa(63). Entretanto, há poucas pesquisas abordando o impacto de fatores socioeconômicos e/ou demográficos sobre as IRAS(34).

Apesar desses achados preocupantes, os resultados das análises espaço-temporais sugerem uma redução gradual na incidência de IRAS em UTI. Enquanto clusters significativos foram detectados nos primeiros anos do período de estudo, foram observados agrupamentos menores ao longo do tempo. O tamanho desses clusters fornece informações sobre a extensão e a gravidade dos eventos estudados, com clusters maiores sugerindo um problema mais disseminado e sério, e clusters menores indicando incidentes isolados. Essa redução na incidência de IRAS pode ser resultado do fenômeno conhecido como "efeito de vigilância", em que a adesão a um sistema de vigilância resulta em uma diminuição das infecções. Esse efeito foi demonstrado pelo programa de controle de infecção na Alemanha(83, 84). Embora, mais pesquisas são necessárias para entender melhor esse fenômeno e otimizar seu impacto.

A vigilância das IRAS tem sido realizada há décadas, e a aplicação de estratégias nacionais de controle de infecção baseadas em evidências tem levado a uma tendência decrescente em certas infecções em unidades de terapia intensiva(75). No entanto, é importante lembrar que essas mudanças são influenciadas por vários fatores. Em países em desenvolvimento, mesmo aplicando consistentemente recomendações baseadas em evidências para maximizar os esforços de prevenção, os profissionais de saúde enfrentam outras barreiras além deles e seus pacientes. A carga da doença nas nações emergentes é alta(44).

Seguindo a tendência decrescente, nossos achados são coerentes com a literatura. Em efeito, se demonstra uma redução das IRAS em UTI e, portanto, é possível inferir que as estratégias de intervenção para reduzir as infecções em UTI tem resultado benéficas. Porém, ainda se devem direcionar estratégias locais, principalmente, para a região metropolitana e arredores próximos. É importante levar em consideração a complexidade que engloba a assistência e a prática do controle de infecção. A necessidade de melhorar a vigilância e o controle de infecções está presente.

CONCLUSÕES

CONCLUSÕES

- Observamos como entre a região metropolitana e outras regiões, com expressivas desigualdades socioeconômicas, se exibem significativamente maiores taxas de infecções por IRAS em UTI no interior, exceto no caso da IPCS. Demostrou-se que o local tem efeito sobre as taxas de densidade de incidência.
- Plausíveis associações, porém variadas, foram observadas entre a incidência das IRAS estudadas e fatores socioeconômicos e demográficos.
- No período de estudo, se observou uma diminuição das taxas de IRAS em UTI no estado, que coincide com a redução de IRAS ao longo dos anos evidenciada noutros estudos.
- Em geral, observou-se que as tendências espaciais e temporais das IRAS em UTI tem se reduzido com o tempo. Por outro lado, aglomerações significativas observadas ao redor da região metropolitana e em pontos distantes no interior sugerem que estratégias de intervenção devem ser direcionadas e multimodais para conseguir um impacto na redução de infecções associadas a dispositivos em UTI.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

1. Mason ML. Joseph Lister; hospitalism and the antiseptic principle. *Q Bull Northwest Univ Med Sch*. 1959;33(2):152-69.
2. Tulchinsky TH, Varavikova EA. A History of Public Health. *The New Public Health*. 2014;1-42.
3. Karamanou M, Panayiotakopoulos G, Tsoucalas G, Kousoulis AA, Androutsos G. From miasmas to germs: a historical approach to theories of infectious disease transmission. *Le infezioni in medicina*. 2012;20(1):58-62.
4. Heaman EA. The rise and fall of anticontagionism in France. *Canadian bulletin of medical history = Bulletin canadien d'histoire de la medecine*. 1995;12(1):3-25.
5. Larson E. A retrospective on infection control. Part 1: Nineteenth century--consumed by fire. *American journal of infection control*. 1997;25(3):236-41.
6. Best M, Neuhauser D. Ignaz Semmelweis and the birth of infection control. *Quality & safety in health care*. 2004;13:233-4.
7. Smith PW, Watkins K, Hewlett A. Infection control through the ages. *American journal of infection control*. 2012;40(1):35-42.
8. Lane HJ, Blum N, Fee E. Oliver Wendell Holmes (1809-1894) and Ignaz Philipp Semmelweis (1818-1865): preventing the transmission of puerperal fever. *Am J Public Health*. 2010;100(6):1008-9.
9. La Rochelle P, Julien AS. How dramatic were the effects of handwashing on maternal mortality observed by Ignaz Semmelweis? *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2013;106(11):459-60.
10. Selwyn S. Hospital infection: the first 2500 years. *The Journal of hospital infection*. 1991;18 Suppl A:5-64.
11. McDonald L. Florence Nightingale: The Making of a Hospital Reformer. *HERD: Health Environments Research & Design Journal*. 2020;13(2):25-31.
12. Jessney B. Joseph Lister (1827–1912): a pioneer of antiseptic surgery remembered a century after his death. *Journal of Medical Biography*. 2012;20(3):107-10.
13. Forder AA. A brief history of infection control - past and present. *South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde*. 2007;97(11 Pt 3):1161-4.
14. Larson E. A retrospective on infection control. Part 2: Twentieth century—The flame burns. *American journal of infection control*. 1997;25(4):340-9.
15. Storr J, Twyman A, Zingg W, Damani N, Kilpatrick C, Reilly J, et al. Core components for effective infection prevention and control programmes: new WHO evidence-based recommendations. *Antimicrobial resistance and infection control*. 2017;6:6.
16. Rosenthal VD. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) resources: INICC multidimensional approach and INICC surveillance online system. *American journal of infection control*. 2016;44(6):e81-90.
17. Harbarth S. What can we learn from each other in infection control? Experience in Europe compared with the USA. *The Journal of hospital infection*. 2013;83(3):173-84.
18. Padoveze MCE, Carlos Magno Castelo Branco. Healthcare-associated infections: challenges to public health in Brazil. *Revista de Saúde Pública*. 2014;48:995-1001.
19. Padoveze MC, Assis DB, Freire MP, Madalosso G, Ferreira SA, Valente MG, et al. Surveillance Programme for Healthcare Associated Infections in the State of São Paulo, Brazil. Implementation and the first three years' results. *The Journal of hospital infection*. 2010;76(4):311-5.

20. Padoveze MC, Fortaleza CM, Kiffer C, Barth AL, Carneiro IC, Giamberardino HI, et al. Structure for prevention of health care-associated infections in Brazilian hospitals: A countrywide study. *American journal of infection control*. 2016;44(1):74-9.
 21. Padoveze MC, Melo S, Bishop S, Poveda VdB, Fortaleza CMCB. Public policies on healthcare-associated infections: a Brazil and UK case study %J *Revista de Saúde Pública*. 2017;51.
 22. Sousa AS, Ferrito C, Paiva JA. Intubation-associated pneumonia: An integrative review. *Intensive & critical care nursing*. 2018;44:45-52.
 23. Cardoso T, Almeida M, Friedman ND, Aragão I, Costa-Pereira A, Sarmento AE, et al. Classification of healthcare-associated infection: a systematic review 10 years after the first proposal. *BMC medicine*. 2014;12:40.
 24. Jarvis WR. Infection control and changing health-care delivery systems. *Emerging infectious diseases*. 2001;7(2):170-3.
 25. Organization WH. Report on the Burden of Endemic Health Care-Associated Infection Worldwide. Geneva, Switzerland: World Health Organization 2011. Report No.: ISBN 978 92 4 1501.
 26. Khan HA, Baig FK, Mehboob R. Nosocomial infections: Epidemiology, prevention, control and surveillance. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 2017;7(5):478-82.
 27. Cairns S, Reilly J, Booth M. Prevalence of healthcare-associated infection in Scottish intensive care units. *The Journal of hospital infection*. 2010;76(4):308-10.
 28. Morgan DJ, Lomotan LL, Agnes K, McGrail L, Roghmann M-C. Characteristics of healthcare-associated infections contributing to unexpected in-hospital deaths. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(8):864-6.
 29. Haque M, Sartelli M, McKimm J, Abu Bakar M. Health care-associated infections - an overview. *Infect Drug Resist*. 2018;11:2321-33.
 30. World Health O. Report on the burden of endemic health care-associated infection worldwide. Geneva: World Health Organization; 2011 2011.
 31. Monegro AF, Muppidi V, Regunath H. Hospital Acquired Infections. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.; 2020.
32. Sikora A, Zahra F. Nosocomial Infections. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.; 2020.
33. Fortaleza C, Padoveze MC, Kiffer CRV, Barth AL, Carneiro I, Giamberardino HIG, et al. Multi-state survey of healthcare-associated infections in acute care hospitals in Brazil. *The Journal of hospital infection*. 2017;96(2):139-44.
 34. Carazatto PZdA. Dinâmica de emergência e disseminação de enterobactérias resistentes a carbapenêmicos (CRE) e *Acinetobacter baumannii* multidroga-resistente no Brasil e no Estado de São Paulo: revisão sistemática e estudo de bases secundárias governamentais. Botucatu: UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA (UNESP); 2019.
 35. Alp E, Damani N. Healthcare-associated infections in intensive care units: epidemiology and infection control in low-to-middle income countries. *Journal of infection in developing countries*. 2015;9(10):1040-5.
 36. Vincent J-L, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *JAMA*. 2009;302(21):2323-9.
 37. Duszynska W, Rosenthal VD, Szczesny A, Zajackowska K, Fulek M, Tomaszewski J. Device associated -health care associated infections monitoring, prevention and cost assessment at intensive care unit of University Hospital in Poland (2015-2017). *BMC infectious diseases*. 2020;20(1):761.

38. Umscheid CA, Mitchell MD, Doshi JA, Agarwal R, Williams K, Brennan PJ. Estimating the proportion of healthcare-associated infections that are reasonably preventable and the related mortality and costs. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011;32(2):101-14.
39. Bell T, O'Grady NP. Prevention of Central Line-Associated Bloodstream Infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2017;31(3):551-9.
40. Guenezan J, Drugeon B, Marjanovic N, Mimoz O. Treatment of central line-associated bloodstream infections. *Crit Care*. 2018;22(1):303-.
41. Weston D. *Infection Prevention and Control: Theory and Practice for Healthcare Professionals*. 1st ed: John Wiley & Sons; 2008.
42. Boev C, Kiss E. Hospital-Acquired Infections: Current Trends and Prevention. *Critical care nursing clinics of North America*. 2017;29(1):51-65.
43. Rosenthal VD, Bat-Erdene I, Gupta D, Belkebir S, Rajhans P, Zand F, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 45 countries for 2012-2017: Device-associated module. *American journal of infection control*. 2020;48(4):423-32.
44. Allegranzi B, Bagheri Nejad S, Combescure C, Graafmans W, Attar H, Donaldson L, et al. Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. *Lancet (London, England)*. 2011;377(9761):228-41.
45. Lin KY, Cheng A, Chang YC, Hung MC, Wang JT, Sheng WH, et al. Central line-associated bloodstream infections among critically-ill patients in the era of bundle care. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi*. 2017;50(3):339-48.
46. Timsit J-F, Esaied W, Neuville M, Bouadma L, Mourvillier B. Update on ventilator-associated pneumonia. *F1000Res*. 2017;6:2061-.
47. Kohbodi GNA RV, Noor A. . Ventilator-associated Pneumonia.: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507711/>].
48. Cortese YJ, Wagner VE, Tierney M, Devine D, Fogarty A. Review of Catheter-Associated Urinary Tract Infections and In Vitro Urinary Tract Models. *Journal of healthcare engineering*. 2018;2018:2986742.
49. Tambyah LCPA. Catheter-associated urinary tract infection. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2021;27(10):1400-6.
50. Chatterjee S, Maiti P, Dey R, Kundu A, Dey R. Biofilms on indwelling urologic devices: microbes and antimicrobial management prospect. *Ann Med Health Sci Res*. 2014;4(1):100-4.
51. Blot S, Ruppé E, Harbarth S, Asehnoune K, Poulakou G, Luyt CE, et al. Healthcare-associated infections in adult intensive care unit patients: Changes in epidemiology, diagnosis, prevention and contributions of new technologies. *Intensive & critical care nursing*. 2022;70:103227.
52. Al-Tawfiq JA, Tambyah PA. Healthcare associated infections (HAI) perspectives. *Journal of Infection and Public Health*. 2014;7(4):339-44.
53. Pittet D, Donaldson L. Challenging the world: patient safety and health care-associated infection. *International Journal for Quality in Health Care*. 2006;18(1):4-8.
54. Prade SS OS, Rodriguez R, Nunes FA, Martins Netto E, Félix JQ et al. Estudo brasileiro da magnitude de infecções hospitalares em hospitais terciários. *Revista do controle de infeccao hospitalar*. 1995;2:11-24.
55. Collins AS. *Advances in Patient Safety*
Preventing Health Care–Associated Infections. In: Hughes RG, editor. *Patient Safety and Quality: An Evidence-Based Handbook for Nurses*. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2008.
56. S S, P S, V K, P C. - Review of Geospatial Technology for Infectious Disease Surveillance: Use Case on. *J Indian Soc Remote Sens*. 2020;48(8):1121-38.

57. Rezaeian M, Dunn G, St Leger S, Appleby L. Geographical epidemiology, spatial analysis and geographical information systems: a multidisciplinary glossary. *Journal of epidemiology and community health*. 2007;61(2):98-102.
58. Davis GS, Sevdalis N, Drumright LN. Spatial and temporal analyses to investigate infectious disease transmission within healthcare settings. *Journal of Hospital Infection*. 2014;86(4):227-43.
59. Zhang X, Zhang T, Young AA, Li X. Applications and comparisons of four time series models in epidemiological surveillance data. *PloS one*. 2014;9(2):e88075.
60. Li J, Jia K, Liu Y, Yuan B, Xia M, Zhao W. Spatiotemporal Distribution of Zika Virus and Its Spatially Heterogeneous Relationship with the Environment. *International journal of environmental research and public health*. 2021;18(1).
61. do Carmo RF, Silva Júnior JVJ, Pastor AF, de Souza CDF. Spatiotemporal dynamics, risk areas and social determinants of dengue in Northeastern Brazil, 2014-2017: an ecological study. *Infectious diseases of poverty*. 2020;9(1):153.
62. da Silva CC, de Lima CL, da Silva ACG, Silva EL, Marques GS, de Araújo LJB, et al. Covid-19 Dynamic Monitoring and Real-Time Spatio-Temporal Forecasting. *Frontiers in public health*. 2021;9:641253.
63. Fortaleza CMCB, Guimarães RB, de Almeida GB, Pronunciate M, Ferreira CP. Taking the inner route: spatial and demographic factors affecting vulnerability to COVID-19 among 604 cities from inner São Paulo State, Brazil. *Epidemiology & Infection*. 2020;148:e118.
64. Byun HG, Lee N, Hwang SS. A Systematic Review of Spatial and Spatio-temporal Analyses in Public Health Research in Korea. *Journal of preventive medicine and public health = Yebang Uihakhoe chi*. 2021;54(5):301-8.
65. Ciccolini M, Donker T, Köck R, Mielke M, Hendrix R, Jurke A, et al. Infection prevention in a connected world: The case for a regional approach. *International Journal of Medical Microbiology*. 2013;303(6):380-7.
66. Donker T, Wallinga J, Grundmann H. Patient Referral Patterns and the Spread of Hospital-Acquired Infections through National Health Care Networks. *PLOS Computational Biology*. 2010;6(3):e1000715.
67. McLaren L, Hawe P. Ecological perspectives in health research. *Journal of epidemiology and community health*. 2005;59(1):6-14.
68. Estatística IBdGe. Cidades e Estados - São Paulo 2010 [Available from: <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/sp.html>].
69. Amaral F, Casaca W, Oishi CM, Cuminato JA. Towards Providing Effective Data-Driven Responses to Predict the Covid-19 in São Paulo and Brazil. *Sensors [Internet]*. 2021; 21(2).
70. Davide Rasella RA, Carlos AT Santos, Rômulo Paes-Sousa, Mauricio L Barreto. Effect of a conditional cash transfer programme on childhood mortality: a nationwide analysis of Brazilian municipalities. *The Lancet*. 2013;382(9886):57-64.
71. Pruscha H, Göttlein A. Regression Analysis for Forest Inventory Data with Time and Space Dependencies. *Environmental and Ecological Statistics*. 1970;9.
72. Mathes RW, Lall R, Levin-Rector A, Sell J, Paladini M, Konty KJ, et al. Evaluating and implementing temporal, spatial, and spatio-temporal methods for outbreak detection in a local syndromic surveillance system. *PloS one*. 2017;12(9):e0184419.
73. TS. M. Indicador de risco de óbito de pacientes com aids no município de Campinas sob uma abordagem de modelos espaço-temporais de análise de sobrevivências. Botucatu: Universidade Estadual Paulista (UNESP); 2018.
74. Lemke D, Mattauch V, Heidinger O, Pebesma E, Hense H-W. Comparing adaptive and fixed bandwidth-based kernel density estimates in spatial cancer epidemiology. *International Journal of Health Geographics*. 2015;14(1):15.
75. AS. C. Chapter 41 Preventing Health Care–Associated Infections. In: RG H, editor. *Patient Safety and Quality: An Evidence-Based Handbook for Nurses*. 1. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2008

76. Epidemiológica CdV. Sistema de Vigilância das Infecções Hospitalares do Estado de São Paulo 2018.
77. Sanitária ANdV. Corrente Sanguínea-Critérios Nacionais de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde. 2009.
78. Rangel R. INFECÇÕES PRIMÁRIAS DA CORRENTE SANGUÍNEA – CRITÉRIOS NACIONAIS. 2011.
79. Calvo MCM. Hospitais Públicos e Privados no Sistema Único de Saúde do Brasil: O mito da eficiência no estado de Mato Grosso em 1998. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina; 2002.
80. Rendon AFVea. Marginalization, Vulnerability and Economic Dynamics in COVID-19. International Journal of Cardiovascular Sciences. International Journal of Cardiovascular Sciences 2021;34(3):319-23.
81. Li SL, Pereira RHM, Prete Jr CA, Zarebski AE, Emanuel L, Alves PJH, et al. Higher risk of death from COVID-19 in low-income and non-White populations of São Paulo, Brazil. BMJ Global Health. 2021;6(4):e004959.
82. Baker RD. Identifying space-time disease clusters. Acta tropica. 2004;91(3):291-9.
83. Schröder C, Schwab F, Behnke M, Breier AC, Maechler F, Piening B, et al. Epidemiology of healthcare associated infections in Germany: Nearly 20 years of surveillance. International Journal of Medical Microbiology. 2015;305(7):799-806.
84. Schwab F GP, Piening B, Geffers C. The step from a voluntary to a mandatory national nosocomial infection surveillance system: the influence on infection rates and surveillance effect. Antimicrob Resist Infect Control. 2012;1:1-24.

APENDICE 1

Aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética



UNESP - FACULDADE DE
MEDICINA DE BOTUCATU



Continuação do Parecer 3.634.224

(população, densidade demográfica, taxa de urbanização) e socio-econômicas (taxa de analfabetismo, renda per capita, Índice de Gini, Índice de Desenvolvimento Humano). Serão utilizados modelos multivariados com ajustes para variáveis espaciais (coordenadas de latitude e longitude) e temporais (ano de aferição das taxas).

Segundo a plataforma, há previsão de inclusão de dados de 100.000 pacientes, distribuídos nos três subprojetos.

Análises a serem realizadas estão detalhadas no projeto.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos e benefícios estão discutidos no projeto. Riscos aos participantes da pesquisa são inexistentes, uma vez que não se prevê a identificação dos sujeitos da pesquisa. Benefícios são indiretos, decorrentes do resultado do estudo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa de interesse na área em que se insere.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os autores solicitam dispensa da aplicação de TCLE, uma vez que utilizará dados de banco de dados, sem identificação dos participantes.

Há autorização do CVE-SP e da FMB para a realização do estudo.

Recomendações:

Recomendo aprovação pelo CEP.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise em REUNIÃO ORDINÁRIA, o Colegiado deliberou APROVADO o projeto de pesquisa apresentado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado, em REUNIÃO ORDINÁRIA do Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP, realizada em 07/10/2019, o Projeto de Pesquisa encontra-se APROVADO.

O Projeto de Pesquisa deverá ser iniciado após aprovação do CEP.

Ao final da execução da Pesquisa, o Pesquisador deverá enviar o Relatório Final de Atividades, na forma de Notificação, via Plataforma Brasil.

Atenciosamente,

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3660-1609

CEP: 18.618-970

E-mail: cep@fmb.unesp.br



UNESP - FACULDADE DE
MEDICINA DE BOTUCATU



Continuação do Parecer 3 634 224

Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1427017.pdf	02/09/2019 13:56:02		Aceito
Folha de Rosto	FRGUARDACHUVA.pdf	02/09/2019 13:55:48	Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza	Aceito
Outros	TermoDeAnuencialInstitucionalGuardachuva.pdf	02/09/2019 13:54:50	Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza	Aceito
Outros	AnuenciaCVE.pdf	02/09/2019 12:22:29	Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETOGUARDACHUVA.pdf	02/09/2019 12:20:24	Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 10 de Outubro de 2019

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador(a))

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3860-1009

CEP: 18 618-070

E-mail: cep@fmb.unesp.br

APENDICE 2

Artigo complementar (não relacionado aos resultados apresentados na tese mas decorrente do projeto FAPESP, neste caso voltado às Infecções de Sítio Cirúrgico) no periódico *Journal of Hospital Infection*

Journal Pre-proof

Spatial and sociodemographic factors associated with surgical site infection rates in hospitals from inner São Paulo State, Brazil

Anne Gabriele Martha Leati Carvalho, Dayanne Conislla Limaylla, Thomas Nogueira Vilches, Gabriel Berg de Almeida, Geraldine Madalosso, Denise Brandão de Assi, Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza

PII: S0195-6701(20)30542-9

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.11.018>

Reference: YJHIN 6238

To appear in: *Journal of Hospital Infection*

Received Date: 28 September 2020

Revised Date: 19 November 2020

Accepted Date: 23 November 2020

Please cite this article as: Martha Leati Carvalho AG, Limaylla DC, Vilches TN, Berg de Almeida G, Madalosso G, Brandão de Assi D, Magno Castelo Branco Fortaleza C, Spatial and sociodemographic factors associated with surgical site infection rates in hospitals from inner São Paulo State, Brazil, *Journal of Hospital Infection*, <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.11.018>.

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2020 The Healthcare Infection Society. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.



Title: Spatial and sociodemographic factors associated with surgical site infection rates in hospitals from inner São Paulo State, Brazil.

Running title: SSI in inner São Paulo State, Brazil.

Authors:

Anne Gabriele Martha Leati Carvalho¹

Dayanne Conislla Limaylla¹

Thomas Nogueira Vilches²

Gabriel Berg de Almeida¹

Geraldine Madalosso³

Denise Brandão de Assi³

Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza¹

Author's affiliations:

¹ Department of Infectious Diseases, Botucatu School of Medicine, São Paulo State University. City of Botucatu, São Paulo State, Brazil.

² Department of Biostatistics, Botucatu Institute of Biosciences, São Paulo State University. City of Botucatu, São Paulo State, Brazil.

³ Center for Epidemiological Surveillance, São Paulo State Health Department. City of São Paulo, São Paulo State, Brazil.

Corresponding author:

Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza

Botucatu School of Medicine

Address: Avenue Professor Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n

City of Botucatu, São Paulo State, Brazil. CEP/ZIP 18618-697

Phone: +55 14 3880 1284 Fax: +55 14 3815 9898

Email: carlos.fortaleza@unesp.br

Declarations of interest: none

Word count: 1189

Abstract

Low to middle-income countries often have high surgical site infections (SSI) incidence. To assess spatial and sociodemographic predictors of SSI rates, we analyzed and georeferenced governmental surveillance data from 385 hospitals located in inner São Paulo State, Brazil. In multivariable models, SSI rates were positively associated with distance from the state capital (Incidence Rate Ratio[IRR] for each 100km, 1.19;95% Confidence Interval[CI], 1.07-1.32), and lower for non-profit (IRR, 0.95;95%CI, 0.37-0.85) and private (IRR, 0.47;95%CI, 0.31-0.71) facilities, as compared to public hospitals. Georeferencing results reinforced the need to direct SSI preventing policies to hospitals located in areas distant from the state capital.

Keywords: Surgical site infection; surveillance; ecological study; georeferencing.

Introduction

Surgical site infections (SSI) pose a special threat for low-to-middle income countries [1], and substantial incidence has been reported even from very small hospitals [2,3]. Since reports may be hindered by poor surveillance systems, it is reasonable to infer an even higher burden of SSI in poor-resource settings.

In São Paulo State, Brazil, about 20 million inhabitants live in 606 cities outside the capital metropolitan area. Those persons are generally of older age and have lower access to hospital beds (an aspect that has impacted, for instance, the response to COVID-19 pandemics)[4]. The São Paulo State Program for Infection Control (SPPIC), which was instituted in 2004, conducts extensive surveillance and develops educational and regulatory strategies for preventing healthcare-associated infections (HAIs), SSI included [5]. Given the primacy of SSI among HAI in poor-resource areas [1], surveillance data may be an interesting tool for directing regionalized approaches for infection prevention and control. With that in mind, we conducted an ecological study aimed at identifying spatial, socio-demographic and organizational factors associated with SSI rates reported by hospitals from inner São Paulo State, Brazil.

Methods

Data were collected from reported SSI cases and total number of surgeries reported by hospitals to SPPIC. For our study, we selected data for clean wound procedures for the mandatory surveillance, since there were only a few procedures in other categories (e.g., cesarean section and laparoscopic cholecystectomy). Clean wound procedures included cardiac, thoracic, orthopedic, neurosurgical, vascular and plastic surgeries. They also included selected surgical procedures in the gastrointestinal tract (e.g., hernia repair) and head and neck (e.g., thyroidectomy).

Data were collected for the hospitals' harboring municipality. Human development index (HDI), the Gini index for inequalities in income, population, demographic density, proportion of persons living in urban areas and road distance from the state capital were obtained from the São Paulo State Foundation for Data Analysis (SEADE, <https://www.seade.gov.br/>). The municipalities were also classified (as regional centers or municipalities with major connections, minor connections or predominant rural activity) following categories recommended by the Brazilian institute for Geography and Statistics (IBGE) [6]. Hospital characteristics and administrative data were collected from the National Registry of Healthcare Facilities (CNES, <https://cnes.datasus.gov.br/>). The number of SSI cases and surgical procedures was obtained from SPPIC database for the year 2018.

Statistical analysis was performed using univariate and multivariable models of zero-inflated binomial regression. We used two strategies for including variables in the multivariable models. In the first, we analyzed variables in a hierarchical association with the outcome, as distal (municipalities characteristics) and proximal (hospital characteristics). Distal variables were analyzed separately and included alongside proximal variables in the final model if they

presented p-value of less than 0.1 in the previous step. A second strategy included all variables in a single multivariable model. Statistical analysis was performed using STATA 14 (Statacorp, College Station, TX). For spatial visualization, a Kernel density map of average SSI rates for cities that harbored study hospitals was designed using QGIS 3.14 (QGIS development team, 2020).

Results

A total of 385 hospitals located in 215 municipalities reported SSI to SPPIC. Overall, 597,061 clean wound surgical procedures were reported, and the overall SSI rate was 1.71% (95% confidence interval, 1.68%-1.75%). The median SSI incidence for municipalities was 7.21% (interquartile range, 0.00%-19.37%). Results of multivariable regression models of predictors of SSI rates (for both strategies of variable inclusion) were similar, as presented in **Table I**.

Briefly, there was a positive association with road distance from the capital (i.e., the greater the distance, the higher SSI incidence, an aspect which is geographically presented in **Figure 1**). Also, SSI rates were lower for two classes of private hospitals (both “non-profit” and typical private facilities) as compared to public hospitals. It is worth noting that, after adjusting for other variables, neither hospital size nor complexity of care (estimated by the presence of adult, pediatric and/or neonatal intensive care units [ICUs]) were significantly associated with the reported incidence of SSI.

Discussion

Those findings are coherent with previous reports [1,2] that highlighting the burden of SSI in cities located far from metropolitan areas. Most hospitals in those cities are small to medium-size, and a recent survey found several nonconformities in structure for infection prevention and control, including, among other aspects, deficiencies in sterilization processes [7]. Even so, those hospitals perform a relevant number of surgical and obstetrical procedures [2]. As expected from ecological studies [8], our results do not aim at providing causal explanations for SSI, but they are a starting point for reasoning about its epidemiology in low-resource settings. The finding of a greater incidence rates in public hospitals is noteworthy. Possible reasons include both deficiencies in technical and human resource and the greater severity-of-illness of patients admitted to those hospitals (which has been reported in previous studies[9]). A third explanation is a possible association of social deprivation with greater individual risk of acquiring SSI. This phenomenon, reported by Packer et al [10], open interesting venues for studying the impact of socioeconomic factors on the vulnerability to healthcare-associated infections. It is also worth noting that higher SSI rates were reported by hospitals in municipalities far from the state capital. Even though this phenomenon requires further investigation, one must notice that those cities present lower healthcare resources. Another possibility is that those far-lying hospitals were less involved in the governmental initiatives aimed at reducing HAIs. Either way, based on those findings, we recommend that strategies including audit of SSI preventive practices and educational measures should be directed to those areas of São Paulo State.

Our study has some limitations of the ecological study design [8] and our analysis is susceptible of bias arising from underreporting SSI to the surveillance system. Even though clean wound procedures have low risk of SSI, one third of hospitals reported zero events. Zero-inflated

binomial regression analysis was chosen for better addressing those outcomes, and also the possibility of low individual denominators (i.e., number of surgeries). Most importantly, we found higher SSI incidence rates in the center and far-western areas of São Paulo State. In those areas, the population is older and the availability of hospital beds (i.e., the rate of beds per inhabitants) is lower. One may hypothesize that, in those areas, both patient factors (physiologic, economic and others), surgeons' skills and even standards of healthcare work processes (pre-operative, intra-operative and post-operative care of the surgical wound) may be sub-optimal, when compared to those identified in more populous cities nearby the State capital. That hypothesis is coherent with previous studies [7], and open venues for future research.

SSI can be understood as an indicator of quality of care or as a serious public health problem. We favor this latter interpretation. Given the large number of surgical procedures performed in low-to middle income countries, under suboptimal quality standards, it is reasonable to assume that SSI have a major impact on morbidity and mortality in those countries. Our findings point to economic and geographic drivers of vulnerability to SSI among hospitals. They can both help directing SPPIC preventive interventions and point out to hospitals that require thorough health audits. Finally, our study proposes an ecological approach that can be useful for programmatic actions, especially in developing countries.

ACKNOWLEDGEMENTS

DCL received a PhD student grant from São Paulo State Research foundation (FAPESP; Grant # 2019/18775-5), with CMCBF as her advisor.

REFERENCES

1. Allegranzi B, Bagheri Nejad S, Combescure C, Graafmans W, Attar H, Donaldson L, et al. Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2011;377(9761):228-241.
2. Armade VCB, Abraão LM, Fortaleza CMCB. Surgical site infections in very small hospitals in inner Brazil: Unveiling a relevant issue for developing countries. *Am J Infect Control*. 2017;45(8):935-936.
3. Fortaleza CMCB, Padoveze MC, Kiffer CRV, Barth AL, Carneiro IRS, Giamberardino HI, et al. Multi-state survey of healthcare-associated infections in acute care hospitals in Brazil. *J Hosp Infect*. 2017;96(2):139-144.
4. Pessoto UC, Heimann LS, Boaretto RC, Castro IEN, Kayano J, Ibanhes LC, et al. Desigualdades no acesso e utilização dos serviços de saúde na Região Metropolitana de São Paulo [Health care services utilization and access inequalities in the Sao Paulo Metropolitan Region]. *Cien Saude Colet*. 2007;12(2):351-362.
5. Padoveze MC, Assis DB, Freire MP, Madalosso G, Ferreira AS, Valente MG, et al. Surveillance Programme for Healthcare Associated Infections in the State of São Paulo, Brazil. Implementation and the first three years' results. *J Hosp Infect*. 2010;76(4):311-315.
6. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Classificação e Caracterização dos Espaços Rurais e Urbanos no Brasil – uma Primeira. Aproximação. Rio de Janeiro: IBGE, 2017.
7. Padoveze MC, Fortaleza CM, Kiffer C, Barth AL, Carneiro IRS, Giamberardino HI, et al. Structure for prevention of health care-associated infections in Brazilian hospitals: A countrywide study. *Am J Infect Control*. 2016;44(1):74-79.
8. Morgenstern H. Ecologic studies in epidemiology: concepts, principles, and methods. *Annu Rev Public Health*. 1995;16:61-81.

9. Martins M, Blais R, Leite Ida C. Mortalidade hospitalar e tempo de permanência: comparação entre hospitais públicos e privados na região de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil [Hospital mortality and length of stay: comparison between public and private hospitals in Ribeirão Preto, São Paulo State, Brazil]. *Cad Saude Publica*. 2004;20 Suppl 2:S268-S282.
10. Packer SJ, Cairns S, Robertson C, Reilly JS, Willocks LJ. Determining the effect of social deprivation on the prevalence of healthcare-associated infections in acute hospitals: a multivariate analysis of a linked data set. *J Hosp Infect*. 2015;91:351-357.

Table I. Factors associated with incidence rates of surgical site infections in clean wound procedures among 308 hospitals from inner São Paulo State, Brazil.

Study variables	Crude (univariate) IRR (95%CI)	Hierarchical model (step 1)	Adjusted (multivariable) IRR (95%CI) Hierarchical model (step 2)	All-inclusive model
Classification of municipalities				
<i>Regional centers (reference)</i>	...	...		...
<i>Major connections</i>	0.96 (0.66-1.39)	1.05 (0.65-1.70)		1.03 (0.64-1.67)
<i>Minor connections</i>	1.46 (0.99-2.17)	1.39 (0.86-2.25)		1.29 (0.80-2.04)
<i>Rural</i>	0.91 (0.47-1.77)	0.67 (0.25-1.84)		0.51 (0.32-0.71)
Population density (x 100/km ²)	1.01 (0.98-1.04)	1.03 (0.99-1.06)		1.03 (0.99-1.06)
Proportion of persons living in urban areas (%)	0.99 (0.97-1.03)	0.99 (0.94-1.03)		0.97 (0.90-1.03)
Human Development Index (x 100)	0.99 (0.94-1.04)	1.02 (0.96-1.08)		1.02 (0.97-1.08)
Gini index of inequality in income (x 100)	0.95 (0.92-0.99)	0.97 (0.92-1.02)		0.97 (0.92-1.02)
Road distance from the state capital (x 100 Km)	1.13 (1.03-1.23)	1.19 (1.08-1.33)	1.15 (1.04-1.26)	1.19 (1.07-1.32)
Hospital Size				
>200 beds (reference)	...		...	...
50-199 beds	1.65 (1.15-2.37)		1.48 (0.79-2.77)	1.29 (0.67-2.41)

<50 beds	1.87 (1.24-2.82)	1.61 (0.66-3.90)	1.41 (0.57-3.46)
Administrative/financial category			
Public (reference)	...	...	...
Private, non-profit	0.73 (0.56-0.96)	0.55 (0.36-0.84)	0.56 (0.37-0.85)
Private	0.40 (0.31-0.51)	0.45 (0.30-0.69)	0.47 (0.31-0.71)
Hospitals with adult ICU	0.86 (0.65-1.13)	0.97(0.48-1.94)	1.11 (0.55-2.25)
Hospitals with pediatric ICU	1.17 (0.95-1.52)	1.15 (0.78-1.68)	1.30 (0.89-1.90)
Hospitals with high risk nursery (neonatal ICU)	1.08 (0.86-1.36)	1.19 (0.82-1.71)	1.13 (0.79-1.63)

Note. Statistically significant associations ($P<0.05$) are presented in boldface. The multivariable analyses were performed both using two strategies: (1) a hierarchical strategy for variable selections, with municipalities data as distal predictors (step 1), which when presenting $P<0.10$ were included alongside the proximal predictors, i.e., hospital characteristics (step 2); and (2) all-inclusive model simultaneously including all study variables.

IRR, Incidence Rate Ratio. CI, Confidence Interval. ICU, Intensive Care Unit.

Figure 1. Kernel density maps of the incidence rates of surgical site infections in hospitals from Inner São Paulo State, Brazil.

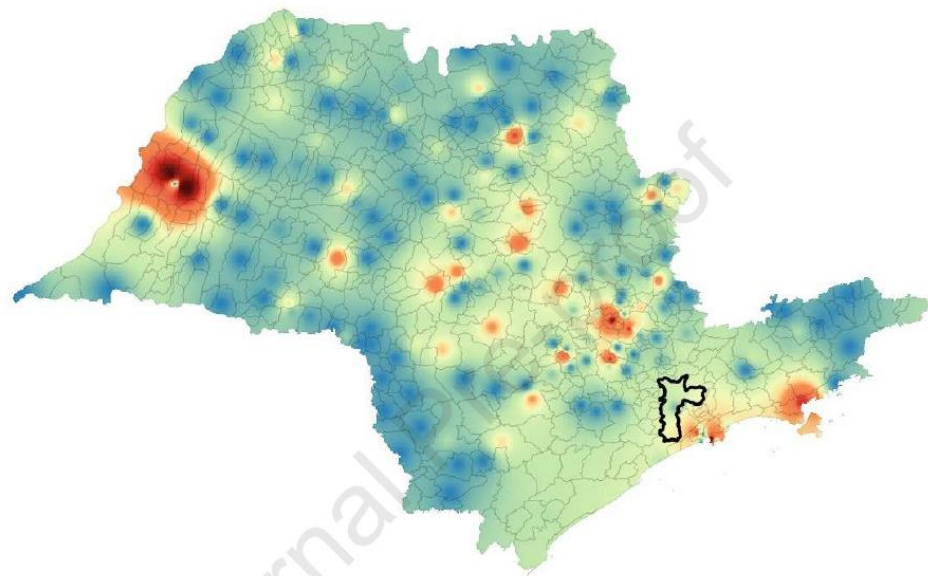


FIGURE PRESENTED IN A SEPARATE FILE

Note. The State Capital (São Paulo City) is highlighted in the map by an area outlined in black. Lower to higher incidence rates are presented in a color palette ranging from blue to red. Notice that we did not include data from the capital and its 38 neighboring cities (i.e., the metropolitan area). Also, although hospitals can be presented as points on the map, the gradient generated by Kernel smoothing for harboring cities provides a proxy representation of the regional impact of the outcome (surgical site infections).