



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

Victor Hugo Bota Rodrigues

**Sazonalidade e Influência de Fatores Climáticos nas
Infecções Primárias de Corrente Sanguínea em UTI
Neonatal: Análise de Série Temporal.**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual
Paulista “Júlio de Mesquita Filho”,
Câmpus de Botucatu, para obtenção
do título de Doutor em Doenças
Tropicais.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza
Coorientadora: Profa. Dra. Maria Regina Bentlin

**Botucatu
2026**

Victor Hugo Bota Rodrigues

Sazonalidade e Influência de Fatores Climáticos nas Infecções Primárias de Corrente Sanguínea em UTI Neonatal: Análise de Série Temporal.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Doenças Tropicais.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza
Coorientadora: Profa. Dra. Maria Regina Bentlin

Botucatu
2026

R696s Rodrigues, Victor Hugo Bota
Sazonalidade e influência de fatores climáticos nas infecções primárias de corrente sanguínea em UTI neonatal: : análise de série temporal / Victor Hugo Bota Rodrigues. -- Botucatu, 2026
70 p. : il., fotos

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu
Orientador: Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza
Coorientadora: Maria Regina Bentlin

1. Infecção hospitalar. 2. Infecções neonatais. 3. Neonatologia. 4. Epidemiologia. 5. Infecções relacionadas a cateter. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Dados fornecidos pelo autor(a).

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE VICTOR HUGO BOTA RODRIGUES, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS, DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 03 de março de 2026, às 14h, por meio de Videoconferência, realizou-se a defesa de TESE DE DOUTORADO de VICTOR HUGO BOTA RODRIGUES, intitulada "Sazonalidade e Influência de Fatores Climáticos nas Infecções Primárias de Corrente Sanguínea em UTI Neonatal : Análise de Série Temporal". A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. CARLOS MAGNO CASTELO BRANCO FORTALEZA (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Depto. de Infectologia, Dermatologia, Diagnóstico por Imagem e Radioterapia / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. SIMONE MANSO DE CARVALHO PELICIA (Participação Presencial) do(a) Depto. de Pediatria / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. LUDMILA GERIOS (Participação Presencial) do(a) Depto. de Pediatria / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. ROSELI CALIL (Participação Virtual) do(a) Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - CAISM / FCM/Campinas - Unicamp, Prof. Dr. FERNANDO BELLISSIMO RODRIGUES (Participação Virtual) do(a) Depto. de Medicina Social / FM/Ribeirão Preto - USP, Após a exposição pelo doutorando e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, o discente recebeu o conceito final: APROVADO. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. CARLOS MAGNO CASTELO BRANCO FORTALEZA

AGRADECIMENTOS

Meus sinceros e profundos agradecimentos ao meu orientador, professor Carlos, pela disponibilidade e atenção. Obrigado, também, pela mais importante contribuição que um mestre pode oferecer: o exemplo. O amor que o senhor demonstra pela ciência e pelo conhecimento nos inspira a seguir em frente.

À minha coorientadora e mentora, Dra. Maria Regina: obrigado pela generosidade e pelas oportunidades a mim oferecidas. Sua dedicação à neonatologia é contagiante. Saiba que a senhora é a minha maior inspiração profissional.

Também sou grato à Dra. Sandra Mara Queiroz, presença marcante e querida da Comissão de Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde na unidade neonatal, sem a qual este trabalho não teria sido possível.

Aos meus pais, Liliam e José Antonio, e ao meu irmão, Leonardo, agradeço o amor, o acolhimento e o apoio incondicional. Tudo o que sou devo a vocês.

E por fim, aos meus colegas, médicos da Unidade Neonatal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, agradeço o apoio e as coberturas em meus momentos de ausência. Tenho enorme orgulho de integrar essa equipe e compartilhar dessa história.

EPÍGRAFE

“Resignemo-nos à ignorância, que é a forma mais cômoda de sabedoria.”
— *Luis Fernando Veríssimo*

“O maior inimigo do conhecimento não é a ignorância, é a ilusão do conhecimento.”
— *Stephen Hawking*



A Noite Estrelada – Vincent van Gogh, 1889.

RESUMO:

Introdução: As Infecções Primárias de Corrente Sanguínea (IPCS) são uma importante causa de morbimortalidade entre recém-nascidos, atuando como fator de risco para desfechos desfavoráveis a médio e longo prazo. Compreender a dinâmica dessas infecções colabora para melhorar a qualidade de assistência. **Objetivos:** Estabelecer uma série temporal de 96 meses (janeiro de 2018 a dezembro de 2025) das IPCS ocorridas na UTI Neonatal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, mapeando os principais agentes etiológicos e correlacionando-os com as médias mensais da temperatura e da umidade relativa do ar. **Métodos:** O delineamento do estudo é ecológico. Os dados epidemiológicos foram obtidos da Comissão de Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde e do Centro de Informática Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu. Os dados climáticos foram provenientes do *Portal Agrometeorológico e Hidrológico do Estado de São Paulo*. A associação entre as variáveis climáticas e as IPCS foi examinada por meio da *Regressão de Poisson* uni e multivariadas. O componente de sazonalidade foi avaliado por meio do modelo SARIMA (*Seasonal Autoregressive Integrated Moving Average*). **Resultados:** Verificou-se tendência de queda nas taxas de infecção ($p=0,017$) ao longo do tempo. A DI global de IRAS no período foi de 14,1/1.000 pacientes-dia, enquanto a DI de IPCS total foi de 8,9/1.000 cateteres-dia. Em relação ao perfil microbiológico, os estafilococos coagulase-negativa e o *S. aureus* foram os mais frequentes. Entretanto, na análise por grupos etiológicos, observou-se o predomínio dos Gram-negativos (DI de 4,7) sobre os Gram-positivos (DI de 3,5). Observou-se correlação positiva entre a temperatura média mensal e as IPCS por Gram-negativos, com um risco de infecção duplicado nas maiores temperaturas (IRR=2,09; IC95%:1,09-4,00; $p=0,025$). Não foram observadas correlações estatisticamente significativas entre a umidade relativa do ar e a incidência de infecções, assim como as variáveis climáticas não demonstraram influência sobre o grupo de agentes Gram-positivos. **Discussão:** As densidades de incidência estão de acordo com a média de países com condições socioeconômicas semelhantes. O aumento dos casos nos meses mais quentes pode estar relacionado a nuances do metabolismo bacteriano, sugerindo adaptações nas medidas de controle. **Conclusão:** O aumento da temperatura atua como fator de risco para IPCS por Gram-negativos. A preocupação com fatores externos pode auxiliar na melhoria dos índices relacionados às IRAS.

Palavras-chave: Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS); Sazonalidade; Série Temporal; UTI Neonatal.

ABSTRACT:

Introduction: Primary Bloodstream Infections (PBSI) are a significant cause of morbidity and mortality among newborns, acting as a risk factor for unfavorable medium- and long-term outcomes. Understanding the dynamics of these infections contributes to improving the quality of care. **Objectives:** To establish a 96-month time series (January 2018 to December 2025) of PBSI occurring in the Neonatal ICU of the Clinical Hospital of the Botucatu Medical School, mapping the primary etiological agents and correlating them with monthly averages of temperature and relative air humidity. **Methods:** An ecological study design was employed. Epidemiological data were obtained from the Healthcare-Associated Infection Control Committee and the Medical Informatics Center. Climate data were sourced from the Agrometeorological and Hydrological Portal of the State of São Paulo. The association between climate variables and PBSI was examined through univariate and multivariate Poisson Regression. Seasonality was evaluated using the SARIMA (Seasonal Autoregressive Integrated Moving Average) model. **Results:** A downward trend in infection rates was observed over time ($p=0.017$). The overall incidence density (ID) of healthcare-associated infections (HAI) during the period was 14.1/1,000 patient-days, while the total PBSI ID was 8.9/1,000 catheter-days. Regarding the microbiological profile, coagulase-negative staphylococci and *S. aureus* were the most frequent isolates. However, analysis by etiological groups revealed a predominance of Gram-negative bacteria (ID of 4.7) over Gram-positive bacteria (ID of 3.5). A positive correlation was found between mean monthly temperature and Gram-negative PBSI, with a doubled risk of infection at higher temperatures (IRR=2.09; 95%CI: 1.09-4.00; $p=0.025$). No statistically significant correlations were observed for relative air humidity, nor did climate variables influence the Gram-positive group. **Discussion:** Incidence densities are consistent with averages from countries with similar socioeconomic conditions. The increase in cases during warmer months may be related to nuances in bacterial metabolism, suggesting the need for adaptations in control measures. **Conclusion:** Rising temperatures act as a risk factor for Gram-negative PBSI. Addressing external environmental factors may assist in improving HAI-related indices.

Keywords: Healthcare-Associated Infections (HAI); Seasonality; Time Series; Neonatal ICU.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, vista aérea - 21

Figura 2. UTI Neonatal do HCFMB - 21

Figura 3. Mapa dos Departamentos Regionais de Saúde do Estado de São Paulo - 22

Figura 4. Mapa dos Departamentos Regionais de Saúde do Estado de São Paulo - 22

Figura 5. Estação meteorológica de Botucatu - 25

Figura 6. Densidade de incidência mensal das IRAS totais por 1000-pacientes-dia com média móvel de 12 meses. - 32

Figura 7. Densidade de incidência mensal das IPCS por 1000-catéteres-dia com média móvel de 12 meses - 33

Figura 8. Densidade de incidência mensal das IPCS de acordo com os dois grupos de agentes: gram-positivos e gram-negativos - 36

Figura 9. Média mensal de umidade relativa do ar de janeiro de 2018 a dezembro de 2025 na cidade de Botucatu, em porcentagem - 37

Figura 10. Média mensal de umidade relativa do ar de janeiro de 2018 a dezembro de 2025 na cidade de Botucatu, em porcentagem - 38

Figura 11. Médias mensais de temperatura (C) e umidade relativa (%) do ar de janeiro de 2019 a dezembro de 2023 na cidade de Botucatu - 38.

Tabela 1. Distribuição dos números de pacientes-dia, catéteres-dia e ventiladores-dia pelas faixas de peso de nascimento - 31

Tabela 2. Densidade de incidência de IRAS totais e IPCS de acordo com a faixa do peso de nascimento - 34

Tabela 3. Perfil microbiológico das IPCS bacterianas da série temporal avaliada - 35

Tabela 4. Estratificação de Temperatura e Umidade por Quartis - 37

Tabela 5. Avaliação da Sazonalidade das IPCS totais. Modelo Box-Jenkins (ARIMA) - Regula (1, U, 1). Sazonal (1, U, 1). P-valores - 39

Tabela 6. Avaliação da Sazonalidade das IPCS por bactérias gram-positivas. Modelo Box-Jenkins (ARIMA) - Regula (1, U, 1). Sazonal (1, U, 1). P-valores - 39

Tabela 7. Avaliação da Sazonalidade das IPCS por bactérias gram-negativas. Modelo Box-Jenkins (ARIMA) - Regula (1, U, 1). Sazonal (1, U, 1). P-valores.

Tabela 8. Fatores associados à Densidade de Incidência de IPCS total: análise de regressão de Poisson ajustada por tendência temporal e variáveis climáticas - 41

Tabela 9. Fatores associados à Densidade de Incidência de IPCS por bactérias gram-positivas: análise de regressão de Poisson ajustada por tendência temporal e variáveis climáticas - 41

Tabela 10. Fatores associados à Densidade de Incidência de IPCS por bactérias gram-negativas: análise de regressão de Poisson ajustada por tendência temporal e variáveis climáticas - 42

Tabela 11. Risco de IPCS (total) por Quartis de Temperatura: análise de regressão de Poisson ajustada por tendência temporal e variáveis climáticas - 43

Tabela 12. Risco de IPCS por bactérias gram-positivas por Quartis de Temperatura: análise de regressão de Poisson ajustada por tendência temporal e variáveis climáticas - 43

Tabela 13. Risco de IPCS por bactérias gram-negativas por Quartis de Temperatura: análise de regressão de Poisson ajustada por tendência temporal e variáveis climáticas - 43

Tabela 14. Razão de Taxa de Incidência (IRR) para os grupos etiológicos estratificada por quartis de umidade relativa, ajustada por tendência temporal e temperatura média - 44

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CCIRAS - Comissão de Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde

CDC - Center for Disease Control and Prevention

CIIAGRO - Centro Integrado de Informações Agrometeorológicas

CVC - Cateter Venoso Central

DI - Densidade de Incidência

DRS - Departamento Regional de Saúde

EBP - Extremo Baixo Peso ao Nascer

HCFMB - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu

IPCS - Infecção Primária de Corrente Sanguínea

IRAS - Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde

ISC - Infecção de Sítio Cirúrgico

ITU - Infecção do Trato Urinário

MBP - Muito Baixo Peso ao Nascer

NHSN - National Healthcare Safety Network

PAV - Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica

UTIN - Unidade de Terapia Intensiva Neonatal

SUMÁRIO

01

INTRODUÇÃO

13

- 1.1 Contextualização e Incidência
- 1.2 Relevância e Impactos
- 1.3 Vigilância
- 1.4 Abordagens e Estratégias de Controle
- 1.5 Influência Ambiental e Sazonalidade
- 1.6 Justificativa e Hipótese

02

OBJETIVOS

23

03

MÉTODOS

24

- 3.1 Aprovação Ética
- 3.2 Delineamento da pesquisa
- 3.3 Definições
- 3.4 Obtenção dos dados
- 3.5 Ferramentas estatísticas

04

32

RESULTADOS

- 4.1 Número de casos e DI
- 4.2 Perfil microbiológico
- 4.3 Variáveis climáticas
- 4.4 Sazonalidade
- 4.5 Relação com o tempo e variáveis climáticas

05

46

DISCUSSÃO

- 5.1 Incidência
- 5.2 O risco
- 5.3 Influência do clima
- 5.4 Microclima
- 5.5 Sazonalidade
- 5.6 Fator humano
- 5.7 Repercussões práticas
- 5.8 Limitações

06

CONCLUSÕES

60

07

REFERÊNCIAS

62

1. INTRODUÇÃO

1.1 Contextualização e incidência.

As Infecções Primárias de Corrente Sanguínea (IPCS) representam um dos maiores desafios em unidades de terapia intensiva neonatal (UTIN), sendo uma das principais causas de morbimortalidade entre recém-nascidos, especialmente prematuros e de baixo peso (1).

Para o contexto de UTI Neonatal, as diretrizes da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) — alinhadas a parâmetros internacionais como o *National Healthcare Safety Network* (NHSN) — estabelecem critérios específicos que consideram a imaturidade dos sistemas orgânicos do recém-nascido, diferenciando as IPCS laboratorialmente confirmadas (isolamento de patógenos em hemocultura) e as não confirmadas laboratorialmente, também chamadas de *sepsis clínica*. Considerando as particularidades descritas acima e a fim de obter maior objetividade, os critérios diagnósticos de sepsis clínica são detalhados, exigindo a presença de sinais clínicos sistêmicos associados a achados laboratoriais indicativos de processos inflamatórios, na ausência de outro foco de infecção (1 e 2)

“O *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) conceitua a IPCS como associada a cateter, quando o cateter venoso central (CVC) estiver presente no momento do diagnóstico ou se a infecção ocorrer até 24h após a retirada do cateter”.

(ANVISA)

Já o termo *infecção de corrente sanguínea relacionada a cateter* é motivo de discussão, não sendo consensual. No entanto, considera-se, classicamente, a IPCS relacionada a cateter “se houver crescimento do mesmo agente, com mesmo antibiograma, simultaneamente na hemocultura e na cultura da ponta do cateter” (1)

Outra particularidade em relação aos recém-nascidos, crucial para a vigilância epidemiológica, é a estratificação baseada na classificação do peso de nascimento. Tal estratégia permite que as taxas de IRAS sejam ajustadas e comparadas de forma mais fidedigna. O peso ao nascer é o fator preditor de risco de IRAS mais significativo, pois reflete diretamente a imaturidade do sistema imunológico e a probabilidade de

procedimentos invasivos (3). Isto é, recém-nascidos de extremo baixo peso (EBP) – abaixo de 1000g – possuem um risco dramaticamente superior de desenvolver IRAS, quando comparados a neonatos a termo, devido à imaturidade da pele, da barreira intestinal e das defesas imunológicas, além da maior necessidade de procedimentos invasivos e tempo de permanência na UTIN bastante prolongado (1, 2 e 3).

O NHSN e a ANVISA adotam categoricamente essa estratificação, dividindo os pacientes em cinco faixas de peso: <750g, 751–999g, 1000–1499g, 1500–2499g e >2500g. Assim sendo, as análises e comparações são realizadas entre cada categoria, aumentando a representatividade dos dados (1 e 2).

Em países desenvolvidos, como os Estados Unidos, a prevalência de infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) oscila entre 1% e 15%, com as IPCS representando o principal componente etiológico, superando 50% dos diagnósticos (4). No cenário específico das Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN), a vulnerabilidade é acentuada pela prematuridade: dados do início da década de 2000 indicam uma incidência de 11% de IRAS na população neonatal geral, saltando para 16% entre recém-nascidos de muito baixo peso (<1500g). Atualmente, a literatura aponta que quase metade dos episódios de bacteremia pediátrica nos EUA ocorre no período neonatal, evidenciando uma variação geográfica e regional que sugere a influência de fatores exógenos na dinâmica de transmissão (4, 5).

No cenário europeu, dados consolidados por redes de vigilância transnacionais, em análises multicêntricas envolvendo 29 países, revelam que a prevalência de IRAS em populações pediátricas mantém-se em aproximadamente 4,2%. A infecção de corrente sanguínea foi a mais frequente, especialmente nas UTIs pediátricas e neonatais, atingindo quase 45% do total de infecções, sendo os pacientes no período neonatal os mais vulneráveis (6).

A variabilidade regional na incidência de IRAS e IPCS é igualmente observada no continente asiático, revelando perfis epidemiológicos distintos mesmo entre nações desenvolvidas.

Na Coreia do Sul, análises multicêntricas em UTIs neonatais evidenciaram uma incidência de 19% de IPCS em recém-nascidos de muito baixo peso, associada a uma taxa de mortalidade expressiva, próxima a 16% (7). Em contraste, o Japão apresenta índices significativamente inferiores, de 0,6%, com uma ocorrência restrita predominantemente aos recém-nascidos de extremo baixo peso (8).

Em relação aos países em desenvolvimento, a precisão dos dados epidemiológicos é frequentemente comprometida por subnotificações, resultando assim, em estatísticas que subestimam a real carga das IRAS. Estudo conduzido em Guadalajara, no México, um país com realidade próxima à brasileira, reportou uma incidência de IPCS confirmada laboratorialmente de aproximadamente 10% (9). Embora este índice se assemelhe aos padrões de países desenvolvidos, a análise microbiológica revela uma distinção fundamental: a predominância de *Klebsiella pneumoniae*. A hegemonia deste patógeno Gram-negativo é um marcador epidemiológico característico de regiões em desenvolvimento, contrastando com o perfil de patógenos Gram-positivos observado em centros globais de alta renda (9).

Além das IPCS, o espectro das IRAS em neonatologia abrange outras topografias de relevância clínica, cada qual regida por critérios diagnósticos específicos estabelecidos por órgãos de vigilância, como a ANVISA. Destaca-se a Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica (PAV), caracterizada pelo acometimento do parênquima pulmonar após 48 horas de suporte ventilatório (ou até 24 horas após a extubação), fundamentada em achados clínicos, radiológicos e laboratoriais (1).

Adicionalmente, as infecções de sítio cirúrgico (ISC), do trato urinário (ITU), do sistema nervoso central e osteoarticulares compõem o quadro epidemiológico das UTIN, exigindo protocolos de monitoramento rigorosos e critérios de definição próprios para a população neonatal.

A definição de critérios padronizados é essencial para garantir a exatidão na comparação entre as taxas de incidência e a validade epidemiológica dos estudos de vigilância e intervenção (1).

1.2 Relevância e impactos.

O impacto epidemiológico das Infecções Primárias de Corrente Sanguínea (IPCS) associadas a cateter venoso central e, portanto, relacionadas à assistência à saúde, apresenta disparidades significativas de acordo com o nível de desenvolvimento socioeconômico (1, 2).

A ocorrência de infecção primária de corrente sanguínea em recém-nascidos transcende a simples complicação aguda, configurando-se como um evento que aumenta drasticamente a morbimortalidade (4).

As mortes relacionadas às IRAS são desproporcionalmente maiores na subpopulação de recém-nascidos de muito baixo peso (MBP), ou seja, aqueles com peso de nascimento inferior a 1500 gramas. Nesses pacientes, a sepse tardia, da qual as IPCS são a forma mais comum, aumenta o risco de morte em taxas que variam de duas a três vezes quando comparados a neonatos sem infecção (3 e 10).

A mortalidade por IPCS em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal é um indicador sensível da qualidade da assistência e dos recursos de infraestrutura disponíveis. Enquanto países desenvolvidos mantêm a mortalidade por este agravo entre 10% e 30%, países em desenvolvimento enfrentam desafios estruturais que elevam os números para até 69% (3 e 11). Tal variação reforça a importância de uma compreensão profunda das variáveis ambientais e operacionais que modulam a segurança do paciente e a eficácia do tratamento instituído (11).

Assim como a incidência, a mortalidade por IPCS é modulada por determinantes socioeconômicos e microbiológicos. A variabilidade de mortalidade observada entre países como Austrália (6%), Japão (19%) e México (22%) evidencia a falta de uniformidade nos desfechos neonatais globais (8, 9, 12). Essa heterogeneidade é acentuada pela natureza do patógeno isolado: a mortalidade associada a microrganismos Gram-negativos (20% a 74%) e fungos (32% a 50%) é drasticamente superior àquela observada em infecções por Gram-positivos (7% a 11%) (12). Tais dados reforçam a gravidade das infecções por Gram-negativos, que predominam em ecossistemas hospitalares de países em desenvolvimento e impõem desafios adicionais ao manejo clínico

Além da mortalidade direta, as IPCS e, conseqüentemente a sepse, atuam como fator de risco para outros desfechos desfavoráveis: necessidade prolongada de ventilação mecânica e aumento da ocorrência de displasia broncopulmonar, grandes desafios da terapia intensiva neonatal na atualidade (3).

Adicionalmente, o impacto das IPCS estende-se para além do período de internação. A inflamação sistêmica e a neurotoxicidade associadas ao quadro são fatores que reconhecidamente contribuem para lesão neuronal e atrasos do desenvolvimento neuropsicomotor, comprometendo a qualidade de vida da criança e de sua família (12, 13). Assim, o controle de IPCS é uma medida essencial para a preservação da saúde neurológica e funcional em longo prazo. (12, 13).

Do ponto de vista institucional e econômico, as IPCS geram uma sobrecarga financeira significativa. Cada episódio infeccioso exige o prolongamento da internação e o uso de antibióticos de amplo espectro, favorecendo a resistência microbiana e o consumo de recursos hospitalares de alto custo em detrimento de outros investimentos necessários no setor da saúde (14). Considerando o contexto de um sistema de saúde público e universal como o Sistema Único de Saúde do Brasil, a preocupação relativa à otimização de recursos com economia de receitas é bastante relevante.

Ou seja, as infecções primárias de corrente sanguínea em neonatologia representam uma ameaça tridimensional: elevam a mortalidade e o risco de sequelas no neurodesenvolvimento infantil, geram uma sobrecarga econômica substancial aos sistemas de saúde e impulsionam a resistência antimicrobiana.

1.3 A vigilância.

A complexidade e a vulnerabilidade da população neonatal exigem que a Vigilância Epidemiológica e as Comissões de Controle de Infecções Relacionadas à Assistência em Saúde (CCIRAS) atuem como um pilar central na elaboração, implementação e monitoramento de protocolos e *bundles*.

A vigilância ativa e contínua das CCIRAS em UTI Neonatal tem entre os seus objetivos o monitoramento de taxas de incidência e o cálculo de índices ajustados (1). Os

principais indicadores envolvem as taxas de infecção primária de corrente sanguínea associada ao cateter venoso central, de pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) e de infecção do trato urinário (ITU). Para que esses dados sejam comparáveis, as CCIRAS devem estratificar as taxas de IPCS pelo peso de nascimento do recém-nascido e utilizar recursos como a densidade de incidência, considerando a exposição aos fatores de risco como a duração da internação e tempo de permanência dos dispositivos. A análise desses índices ao longo do tempo é essencial para detectar variações e flutuações nas taxas de incidência (1 e 2).

A densidade de incidência (DI) é o principal indicador epidemiológico utilizado pelas Comissões de Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde para monitorar as IRAS. Diferentemente da taxa de incidência simples, que considera apenas o número de pacientes, a DI é uma medida refinada que considera a exposição temporal de cada paciente ao fator de risco, sendo expressa, genericamente, como o número de infecções por 1000 dias de dispositivo ou 1000 pacientes-dia (1 e 2).

Essa medida fornece uma avaliação mais precisa, pois considera que o risco de infecção aumenta com o tempo de permanência do dispositivo ou de internação. No contexto da UTIN, o cálculo da Densidade de Incidência é fundamental para comparar o desempenho entre diferentes unidades ou intervalos de tempo, pois ajusta as taxas de infecção pela quantidade de tempo que os pacientes estiveram sob risco (1 e 2).

1.4 Abordagens e estratégias de controle.

Historicamente, o foco das intervenções tem se concentrado em fatores extrínsecos ao paciente, como redução dos riscos e diagnóstico precoce (15). Assim sendo, as estratégias fundamentais para a redução das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde em unidades críticas baseiam-se na implementação de protocolos rigorosos, com destaque para a higiene das mãos e a utilização de técnicas assépticas em procedimentos invasivos.

A literatura recente reforça que a adesão a pacotes de medidas, conhecidos como *bundles*, é essencial para a prevenção das IPCS. Essas intervenções buscam padronizar desde a inserção do dispositivo até a manutenção diária, mitigando falhas humanas e

reduzindo a variabilidade assistencial que favorece a colonização por patógenos hospitalares (16).

O impacto positivo de medidas como otimização da higiene das mãos e cuidados específicos na instalação e manutenção de cateteres centrais já está bem estabelecido e são eficazes para melhoria das taxas de infecções relacionadas a assistência em saúde (IRAS) de maneira geral (17).

Helder e colaboradores demonstraram redução significativa de quase 10% na incidência de IPCS em recém-nascidos de uma unidade neonatal após intervenção através de campanhas intensivas para melhorar a higiene das mãos (18). Em outro estudo clássico de intervenção realizado ainda no início dos anos 2000, a incidência de IRAS em uma UTI neonatal caiu de 11,3 para 6,2/1000 pacientes-dia após 6 meses de campanhas educação continuada a respeito de higienização das mãos (19).

Outro ponto importantíssimo no controle das IRAS é o estabelecimento de medidas de isolamento. Elas constituem um pilar estratégico na contenção das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde, atuando como uma barreira física e processual que interrompe a cadeia de transmissão de patógenos entre pacientes, profissionais e o ambiente (20). Ao instituírem-se precauções específicas de contato, gotículas ou aerossóis, fundamentando-se na epidemiologia local e no perfil microbiológico do paciente, o serviço de saúde não apenas protege a população vulnerável de colonizações exógenas, mas também preserva a eficácia do arsenal terapêutico disponível, considerando os aumentos gerais nos índices de resistência bacteriana (20).

A eficácia dessas medidas clássicas depende, em última instância, de sistemas de vigilância epidemiológica robustos que permitam a identificação precoce de surtos e a análise da ecologia microbiana local. Em cenários de alta complexidade, a integração entre o treinamento contínuo das equipes e a manutenção de uma infraestrutura adequada permite que as taxas de infecção sejam mantidas em níveis aceitáveis, mesmo diante da vulnerabilidade imunológica extrema dos prematuros.

No entanto, as estratégias básicas nem sempre atingem o objetivo esperado e por vezes parecem não ser suficientes para redução de incidência das IPCS ou IRAS de maneira

geral. Dramowski não encontrou redução nas IPCS, após intensa campanha a respeito de higienização das mãos em uma grande UTI neonatal da África do Sul, mesmo com aumento significativo na adesão à prática pela equipe assistente (19).

Em síntese, embora a rigorosa adesão às medidas clássicas de controle — como a higienização das mãos, o uso de *bundles* e os protocolos de isolamento — seja comprovadamente eficaz na mitigação das IRAS (19 e 20), a persistência de taxas de incidência elevadas em diversas UTINs sugere que essas intervenções isoladas podem não ser suficientes para uma redução drástica e sustentada desses indicadores (19).

A complexidade do ambiente hospitalar e a vulnerabilidade intrínseca do neonato indicam a existência de variáveis subjacentes que transcendem os processos assistenciais. Nesse sentido, emerge a necessidade crítica de considerar a influência de determinantes exógenos, com destaque para fatores ambientais como a temperatura e a umidade, cuja dinâmica sazonal pode modular a sobrevivência bacteriana e a suscetibilidade do hospedeiro, configurando-se como o eixo central de investigação desta tese

Essa abordagem multifatorial é o que sustenta a segurança do paciente e fundamenta a investigação de novos determinantes, como as variáveis climáticas, na gênese das infecções nosocomiais.

1.5 Influência ambiental e sazonalidade.

A relação entre o clima e as condições ambientais de temperatura e umidade, por exemplo, estão sendo relacionadas à sazonalidade de infecções nosocomiais em diferentes contextos (21,22,23,24).

Nesse sentido, a análise de série temporal costuma ser utilizada como um recurso metodológico importante na avaliação da evolução e dos padrões sazonais das IRAS e sua relação com os fatores climáticos. Esse tipo de análise observa eventos durante determinados intervalos de tempo e, assim, pode correlacionar fatos ocorridos no passado com variáveis de Influência e até estimar as possibilidades de novas ocorrências no futuro (25).

Assim, a partir de séries temporais, correlacionando a incidência de IRAS com variáveis climáticas como a temperatura média e a umidade do ar, tem-se chegado a conclusões epidemiologicamente importantes.

A avaliação e identificação de um padrão sazonal de IPCS e seus principais agentes podem ser uma ferramenta importante na adoção de medidas preventivas e terapêuticas, como a escolha da antibioticoterapia empírica, por exemplo. Conforme concluiu Nakamura et al, em estudo publicado em 2021, o reconhecimento do comportamento e da distribuição das bactérias durante as estações do ano, em um ambiente hospitalar, torna-se recurso bastante útil no direcionamento de recursos humanos e materiais no combate às IRAS (26).

Apesar dos diversos trabalhos correlacionando fatores climáticos às IRAS e, mais especificamente às IPCS, ainda existem lacunas a serem preenchidas. A esmagadora maioria dos estudos têm em comum o fato de terem avaliado apenas os padrões sazonais de infecções em pacientes adultos. Sabe-se das diferenças imunológicas, ambientais e epidemiológicas de acordo com a faixa etária avaliada, tornando difícil a extrapolação dos dados encontrados anteriormente para a população pediátrica ou neonatal.

A sazonalidade de infecções em pediatria e/ou neonatologia é bastante estudada em relação às vias aéreas superiores, em sua maioria de origem comunitária, principalmente as de etiologia viral, como a bronquiolite causada pelo Vírus Sincicial Respiratório (VSR) ou pneumonias graves pelo vírus Influenza. Em levantamento de 5 anos realizado em unidades de emergência pediátrica nos Estados Unidos, por exemplo, a pneumonia foi a infecção que apresentou o maior padrão sazonal, sendo 2,7 vezes mais comum no inverno (27).

Estudos internacionais, como os de Shah no Canadá e Gudayul na Etiópia, já exploraram a variação sazonal nas IRAS em neonatologia, indicando que o período de admissão ou a época do ano podem ser preditores de risco de sepse (21, 23).

No entanto, esses achados muitas vezes são limitados a contextos geográficos e climáticos distintos e ainda há clara escassez de trabalhos a esse respeito envolvendo a população de recém-nascidos, especialmente os de alto risco.

1.6 Justificativa e hipótese.

Diante da importância das IRAS em neonatologia, as estratégias de vigilância e prevenção devem evoluir para um olhar mais abrangente. Portanto, a atenção se volta para a identificação da influência de fatores climáticos e da sazonalidade, que podem modular a incidência de eventos, e assim, guiar a elaboração de intervenções mais precisas e temporalmente ajustadas.

Faltam estudos sobre sazonalidade de infecções relacionadas a assistência em saúde em pediatria. A carência é ainda maior em relação à neonatologia, o que é especialmente danoso, dada a importância desse tipo de agravo na população de recém-nascidos, especialmente naqueles sob cuidados intensivos.

A partir do que foi explicitado nos itens anteriores, a relevância deste assunto e o impacto nas unidades de terapia intensiva neonatal fica evidente. Assim sendo, todas as avaliações que possam contribuir para um melhor entendimento da dinâmica das infecções relacionadas à assistência em saúde no recém-nascido são bem-vindas.

Tendo como base a literatura especializada, elaborou-se a hipótese de que se pudesse verificar determinada sazonalidade na série temporal das IPCS analisadas em ambiente de UTI neonatal, considerando fatores climáticos como a temperatura e umidade médias, com aumento de incidência das IRAS nos meses mais quentes.

O resultado dessa análise poderá apresentar um impacto prático direto: fornecerá subsídios para que se possam ajustar protocolos de prevenção, focando maior vigilância, treinamento e alocação de recursos nos períodos de maior risco sazonal.

2. OBJETIVOS

2.1. Gerais.

- Estabelecer uma série temporal de 96 meses das infecções relacionadas à assistência à saúde, especificamente das infecções primárias de corrente sanguínea associadas ao cateter venoso central, ocorridas na UTI Neonatal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, relatando as densidades de incidência das infecções primárias de corrente sanguínea no período avaliado.
- Correlacionar a série temporal das IPCS à média mensal de temperatura e de umidade relativa do ar, considerando os números totais e a divisão nos grupos de agentes etiológicos.

2.2 Específicos.

- Identificar o perfil microbiológico das IPCS a partir dos resultados das hemoculturas positivas no período avaliado.
- Dividir os agentes etiológicos em dois grupos: Gram-positivos e Gram-negativos.
- Buscar padrões de sazonalidade na densidade de incidência das infecções primárias de corrente sanguínea, também considerando os números totais e a divisão nos grupos de agentes etiológicos.

3. MÉTODOS

3.1. Aprovação ética e caracterização do serviço de saúde.

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da instituição, sendo aprovado sob CAAE 65315722.0.0000.5411.

A pesquisa foi realizada na UTI Neonatal (UTIN) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB), referência regional no atendimento de alta complexidade no Estado de São Paulo. Trata-se de uma UTIN de nível III com 17 leitos, compondo o Departamento Regional de Saúde (DRS) VI do Estado de São Paulo. É cenário de ensino para os cursos de graduação em medicina e enfermagem, além dos programas de residência médica em pediatria e neonatologia. A taxa de ocupação é estável e próxima a 100% durante todos os meses do ano. Vale a pena destacar que a unidade não conta com sistema de climatização devido a questões estruturais do prédio em que o setor está alocado.



Figura 1. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, vista aérea.

Fonte: Jornal da Unesp, 2021.



Figura 2. UTI Neonatal do HCFMB.

Fonte: Arquivo pessoal.

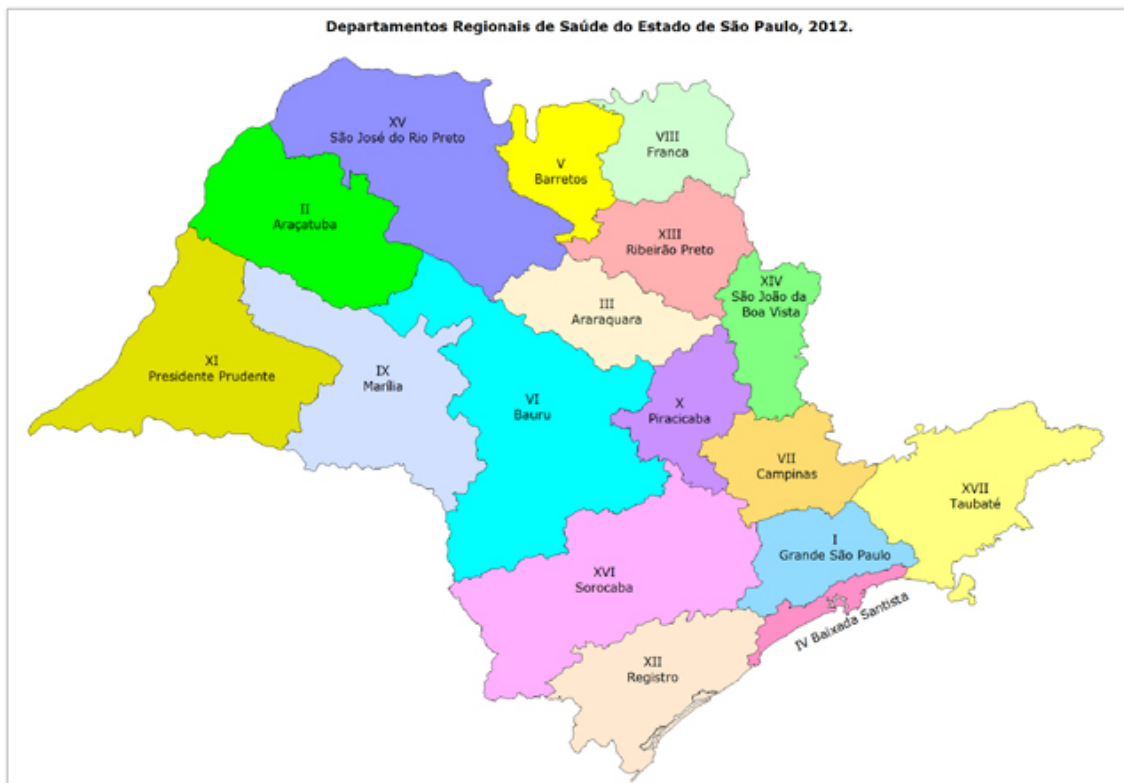


Figura 3. Mapa dos Departamentos Regionais de Saúde do Estado de São Paulo.

Fonte: Secretaria de Estado de Saúde de São Paulo (SES-SP)

(<https://www.saude.sp.gov.br/ses/institucional/departamentos-regionais-de-saude/regionais-de-saude>)

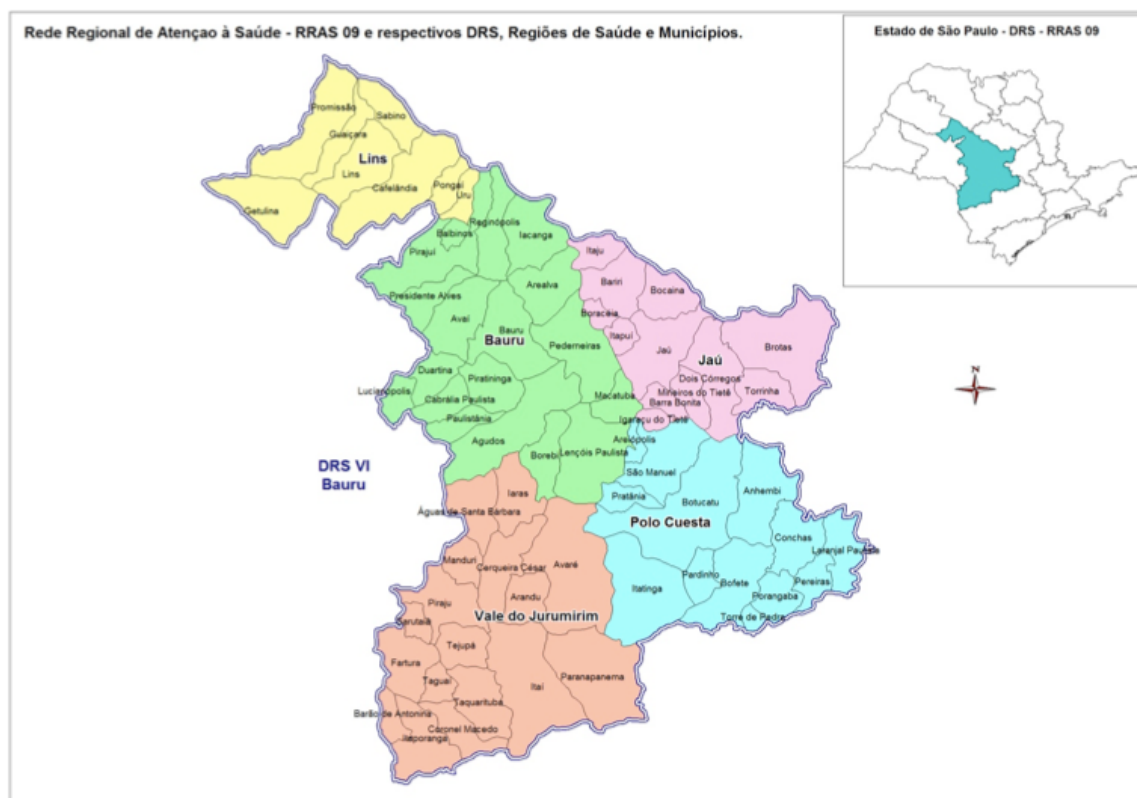


Figura 4. Mapa dos Departamentos Regionais de Saúde do Estado de São Paulo.
Fonte: Secretaria de Estado de Saúde de São Paulo (SES-SP)

3.2. Delineamento da pesquisa.

O delineamento do estudo é ecológico devido à natureza agregada das variáveis: a densidade de incidência mensal das *infecções relacionadas à assistência à saúde* - especificamente das *infecções primárias de corrente sanguínea confirmadas laboratorialmente* (hemoculturas positivas) - na população dos pacientes da UTI neonatal do HCFMB no período entre janeiro de 2018 e dezembro de 2025.

Esta modalidade é fundamentada, portanto, no fato de que a densidade de incidência (DI) é uma taxa de risco populacional, expressa em casos por 1.000 pacientes-dia. Essa DI representa um somatório de eventos no tempo de exposição ao risco de todos os pacientes em um dado período, caracterizando uma medida de grupo e não individual.

Ao se organizar os dados de maneira cronológica, têm-se a chamada série temporal. A série temporal, também comumente denominada série histórica, é conceituada como uma "*sequência de dados obtidos em intervalos regulares de tempo durante um período específico*" (25). A principal característica dessa sequência de observações é a dependência

temporal, ou seja, o valor observado em um determinado período pode ser influenciado pelos valores passados. Essa ordenação cronológica dos dados permite modelar e decompor o comportamento da variável de interesse em componentes essenciais: a tendência (movimento de longo prazo), a sazonalidade (flutuações cíclicas e previsíveis) e o componente aleatório (erros não explicados), o que é de extrema importância para a predição e identificação do impacto de fatores externos na saúde pública (25,28).

O emprego da análise de série temporal constitui um delineamento epidemiológico de elevada utilidade no estudo de eventos de saúde, como a incidência de IRAS. Frequentemente, eventos de um período estão correlacionados com os eventos de períodos anteriores: o fenômeno da autocorrelação. Tal fenômeno, também chamado de dependência serial, é definido como *"a correlação entre os elementos de uma série e esses mesmos elementos observados em períodos anteriores"* (25). Em termos práticos, em uma série temporal, a incidência de um evento em um mês é frequentemente influenciada pela incidência e pelas condições ambientais dos meses precedentes (25, 28).

A série temporal permite ajustar modelos estatísticos para avaliar essa dependência. Ao decompor a série e ajustar os riscos, este recurso não apenas identifica associações, mas também fornece um poder preditivo crucial para o planejamento e a alocação de recursos em saúde (25).

Foram levantados, também, os agentes causais das infecções primárias de corrente sanguínea, isolados nas hemoculturas positivas, no mesmo período de 96 meses. Esses agentes foram divididos em dois grupos: gram-positivos e gram-negativos. Foram excluídas da análise de grupos as hemoculturas positivas para fungos.

Em relação às IPCS causadas por agentes gram-positivos, foi considerada a recomendação da ANVISA, descrita a seguir, para definição de caso confirmado.

Em suma, o delineamento deste trabalho é caracterizado como ecológico porque a unidade de análise não é o indivíduo, mas sim o agregado populacional em um determinado local e período, ou seja, as taxas de densidade de incidência de IRAS da UTI Neonatal do HCMFB de 2018 a 2025. Um *estudo ecológico de série temporal* se apresenta como a abordagem mais apropriada para investigar a associação entre fenômenos ambientais de

grande escala (clima) e eventos de saúde coletiva (IRAS), embora exija cautela na interpretação para evitar o risco de viés ecológico. Também chamada de falácia ecológica, esta interpretação errônea acontece quando se extrapola conclusões obtidas a nível populacional para o nível individual. Assim sendo, essas considerações devem ser levadas em conta nas discussões provenientes de estudos com esse delineamento (29).

3.3. Definições.

Os conceitos de *infecção relacionada à assistência à saúde* e de *infecção primária de corrente sanguínea* utilizados neste trabalho foram os definidos pela ANVISA, a saber:

- Infecção relacionada à assistência à saúde (IRAS): qualquer infecção adquirida após a admissão do paciente em um serviço de saúde e que se manifeste durante a internação ou após a alta, desde que possa ser relacionada aos procedimentos assistenciais realizados, com critérios específicos a depender do sítio acometido (1). Os casos de IRAS totais considerados neste trabalho incluem as chamadas *sepses clínicas*, ou seja, as infecções de corrente sanguínea sem confirmação laboratorial.

- Infecção primária de corrente sanguínea confirmada laboratorialmente (IPCS): isolamento de microrganismos patogênicos em uma ou mais culturas de sangue, sem que haja foco infeccioso evidente em outro sítio (1).

Vale a pena reforçar que especificamente as infecções primárias de corrente sanguínea consideradas neste trabalho foram aquelas laboratorialmente confirmadas, ou seja, com identificação do agente causal em hemoculturas.

No caso de infecções por bactérias gram-positivas do gênero *Staphylococcus* classificadas como “coagulase-negativa”, a infecção foi comprovada com a positividade de duas amostras de hemocultura, coletadas em sítios diferentes e/ou com no máximo 24 horas de intervalo entre elas, conforme recomendação da ANVISA (1).

3.4. Obtenção dos dados.

Os dados de incidência e densidade de incidência foram provenientes da Comissão de Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (CCIRAS) da instituição. A CCIRAS do HCFMB exerce rigoroso controle sobre os casos de IRAS, seguindo os critérios determinados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

Os resultados das hemoculturas coletadas no período avaliado foram obtidos através dos dados de prontuário eletrônico, solicitados ao Centro de Informática Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (CIMED), conforme fluxograma institucional. Houve dupla checagem dos resultados utilizando-se o livro de registros de internação da Unidade Neonatal.

A densidade de incidência é o padrão para a vigilância das IRAS. Seu cálculo é projetado para ajustar a frequência de novos casos pelo tempo real de exposição ao risco, permitindo a comparação precisa das taxas ao longo do tempo - *série temporal* - e entre diferentes unidades hospitalares. A DI é expressa como o número de eventos por 1.000 unidades de exposição. O cálculo da DI para os principais desfechos do estudo foi feito conforme as diretrizes do Ministério da Saúde/ANVISA, seguindo parâmetros internacionais:

- *DI das IRAS totais = casos de IRAS / total de pacientes-dia x 1000*
- *DI das IPCS* = casos de IPCS / total de catéteres-dia x 1000*

**associadas a cateter venoso central e confirmadas laboratorialmente*

Em relação aos denominadores, temos as seguintes definições, segundo a ANVISA:

- *Pacientes-dia*: “somatório do número de pacientes internados na unidade em cada dia” durante o período de vigilância, quantificando o tempo total em que toda a população da UTIN esteve sob risco de adquirir qualquer IRAS.
- *Catéteres-dia*: “somatório do número de cateteres venosos centrais em uso por todos os pacientes em cada dia” do período de vigilância. Ao utilizar esta métrica, a DI ajusta a taxa de IPCS pela intensidade de uso do dispositivo invasivo que é o principal fator de risco.

As densidades de incidência foram inicialmente divididas, pela estratificação do peso de nascimento, em cinco categorias: < 750g, 751-999g, 1000-1499g, 1500-2499g e >2500g. Também houve avaliação a partir dos números totais, somando-se, então, os casos de IRAS totais e IPCS de cada estrato para os numeradores e os pacientes-dia e catéteres-dia de cada estrato, respectivamente, para os denominadores.

As médias mensais de temperatura e umidade relativa do ar na cidade de Botucatu, no período de janeiro de 2018 a dezembro de 2025, foram obtidas através do *Portal Agrometeorológico e Hidrológico do Estado de São Paulo*, de acesso livre, componente do *Centro Integrado de Informações Agrometeorológicas* (CIIAGRO - <http://www.ciiagro.org.br>). Esse sistema funciona através de uma rede de estações meteorológicas que coletam dados para a elaboração de boletins e análises agrometeorológicas. A estação de Botucatu dista cerca de 5 km do HCFMB e está integrada à rede estadual.

Para a análise do impacto climático sobre a incidência das IPCS as variáveis contínuas de temperatura mensal média e umidade relativa do ar mensal média foram estratificadas em quartis. Essa técnica estatística consistiu na divisão da série histórica em quatro partes iguais, cada uma contendo 25% das observações, ordenadas do menor para o maior valor.

O primeiro quartil (Q1) foi definido como a categoria de referência (níveis mais baixos de exposição), permitindo o cálculo das Razões de Taxa de Incidência (IRR) para os estratos subsequentes (Q2, Q3 e Q4). Para a temperatura, o limite do quarto quartil (Q4) foi estabelecido em valores superiores a 23,60 °C, enquanto para a umidade relativa, o Q4 compreendeu valores acima de 76,56%.



Figura 5. Estação meteorológica de Botucatu.
Fonte: Faculdade de Ciências Agrônômicas – UNESP Botucatu

3.4. Ferramentas e análises estatísticas.

A avaliação da associação entre as variáveis climáticas e a densidade de incidência das infecções primárias de corrente sanguínea foi realizada por meio de modelos de Regressão de Poisson, ferramenta estatística adequada para dados de contagem e taxas em séries temporais. Para estimar a magnitude dessa associação, foram calculadas as Razões de Taxa de Incidência (IRR — *Incidence Rate Ratio*), acompanhadas de seus respectivos intervalos de confiança, permitindo identificar o incremento de risco para cada unidade de elevação térmica ou de umidade. Adicionalmente, utilizou-se análise multivariada para isolar o efeito independente de cada fator ambiental, controlando-se a influência da tendência temporal.

Complementarmente, as variáveis climáticas foram estratificadas em quartis, sendo o primeiro quartil (Q1) adotado como categoria de referência basal para a comparação dos níveis de risco nos estratos de maior pressão térmica e de umidade.

A associação entre a *temperatura média mensal* e a *umidade relativa do ar média mensal* - variáveis climáticas - e as taxas de IRAS totais e IPCS foi examinada por meio da *Regressão de Poisson* uni e multivariadas, utilizando-se o software *STATA 16* (Statacorp, College Station, Texas, USA).

A modelagem das séries temporais de incidência de infecções primárias de corrente sanguínea foi conduzida por meio da abordagem metodológica de Box-Jenkins. Para a correta modelagem e ajuste da série histórica, o componente de sazonalidade foi capturado

por meio do modelo SARIMA (*Seasonal Autoregressive Integrated Moving Average*), utilizando o software NCSS 9 (*Kaysville, Utah, EUA*). Este modelo é uma extensão do clássico ARIMA e é especificamente desenhado para séries temporais que apresentem dependência não apenas entre observações consecutivas, mas também entre observações separadas por um período fixo (no caso de dados mensais, um período de 12 meses). A aplicação deste modelo é essencial para garantir que qualquer associação estatística encontrada não seja uma simples coincidência com o pico ou vale anual da série de infecção, mas sim uma correlação genuína e corrigida pela ritmicidade do desfecho. Dessa forma, o delineamento proposto está metodologicamente apto a testar a hipótese de modulação ambiental das IRAS.

4. RESULTADOS

4.1. Número de casos e densidades de incidência.

O número total de pacientes-dia da série temporal de janeiro de 2018 a dezembro de 2025 foi de 37199. Obtivemos também, para o mesmo período, a contagem de 19697 catéteres-dia.

Ocorreram 527 casos de IRAS totais e 176 casos de infecções primárias de corrente sanguínea.

A distribuição dos números totais pelas categorias de peso preconizadas pela ANVISA pode ser vista na tabela 1.

Tabela 1. Distribuição dos números de pacientes-dia e catéteres-dia pelas faixas de peso de nascimento.

<i>Faixa do peso de nascimento</i>	<i>Pacientes-dia</i>	<i>Catéteres-dia</i>
< 750 g	4121	2427
751-999 g	5451	3040
1000-1499 g	9003	4781
1500-2499 g	8965	4322
>2500 g	9659	5127

Observação: g = gramas.

A densidade de incidência das IRAS totais no período foi de 14,1 para 1000-pacientes-dia. Para as infecções primárias de corrente sanguínea, verificaram-se 8,9 casos para 1000-cateteres-dia.

As densidades de incidência das IRAS totais e infecções primárias de corrente sanguínea na série temporal de 96 meses estão representadas nos gráficos abaixo.

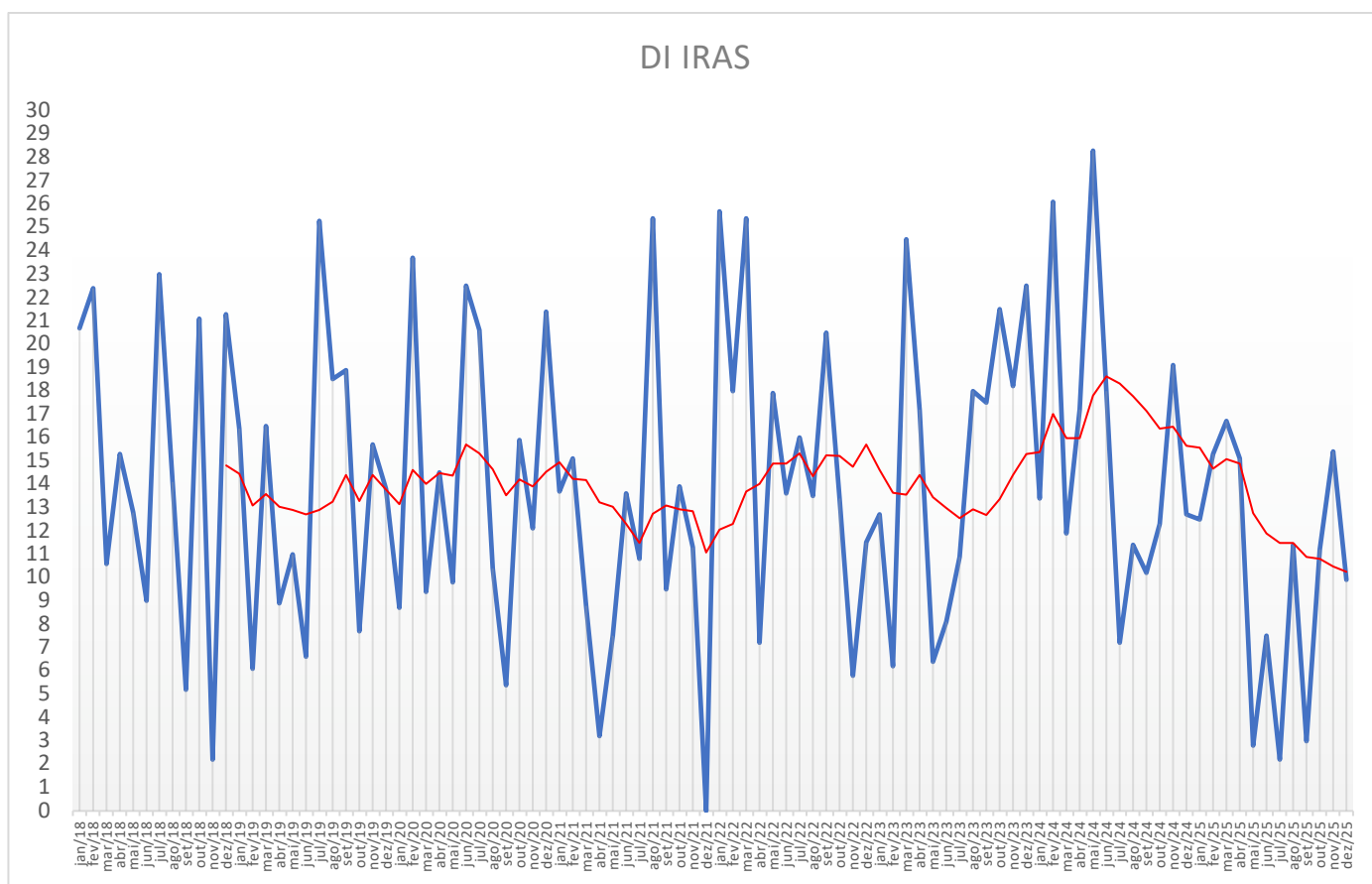


Figura 6. Densidade de incidência mensal das IRAS totais por 1000-pacientes-dia com média móvel de 12 meses.
Legenda: DI (densidade de incidência); IRAS (infecções relacionadas à assistência à saúde).

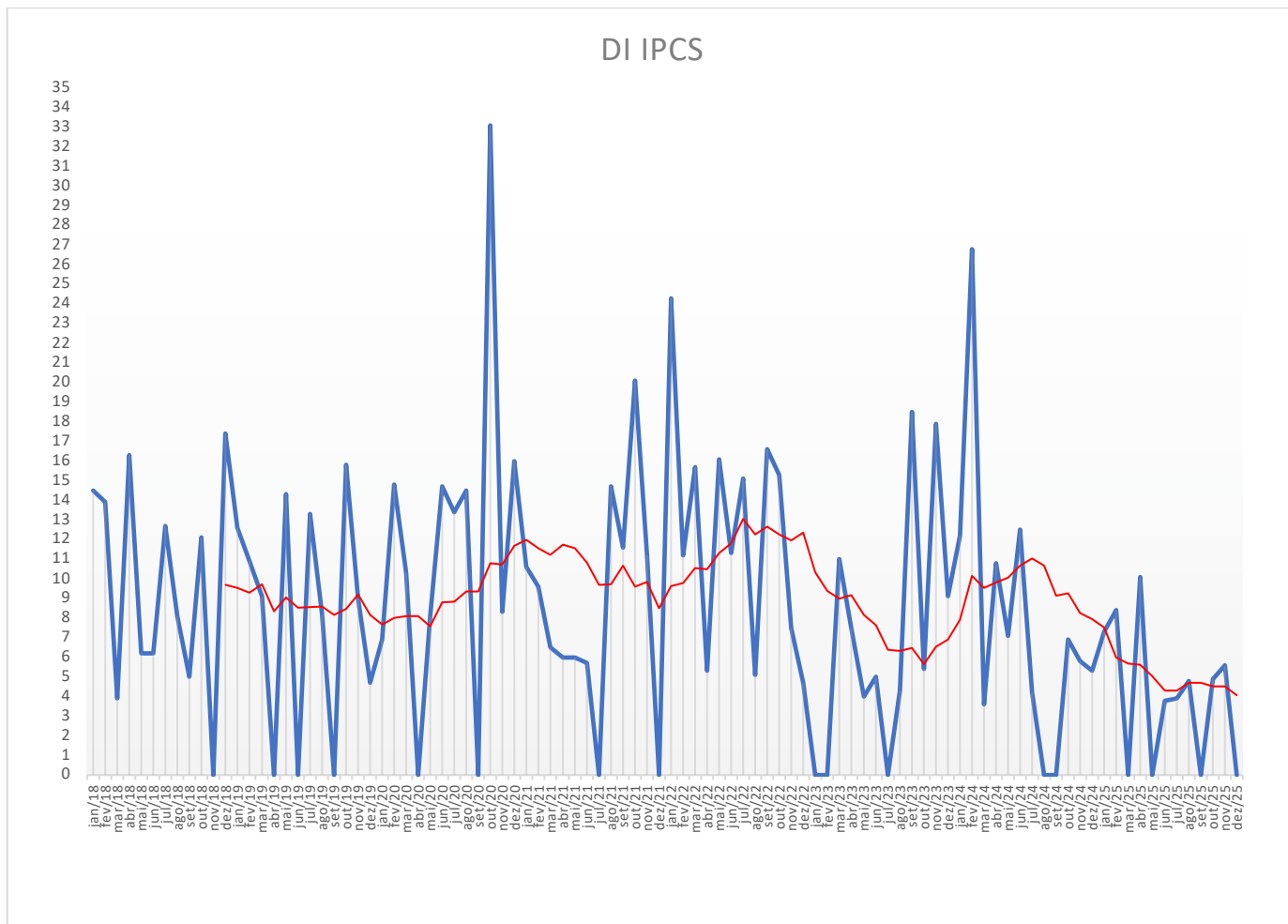


Figura 7. Densidade de incidência mensal das IPCS por 1000-catéteres-dia com média móvel de 12 meses.
Legenda: DI (densidade de incidência); IPCS (infecções primárias de corrente sanguínea).

Tabela 2. Densidade de incidência de IRAS totais e IPCS de acordo com a faixa do peso de nascimento.

<i>Peso de nascimento</i>	<i>DI – IRAS totais (por 1000-pac-dia)</i>	<i>DI – IPCS (por 1000-CVC-dia)</i>
<750g	20,3	16
750-999g	15,9	9,2
1000-1499g	14,3	10,6
1500-2500g	11,1	4,8
>2500g	13,1	7,2

Observação: DI (Densidade de Incidência); IRAS (Infecções Relacionadas à Assistência em Saúde); IPCS (Infecção Primária de Corrente Sanguínea); pac (paciente); CVC (catéter venoso central).

4.2. Perfil microbiológico.

Quanto ao perfil microbiológico, os agentes etiológicos foram divididos em dois grupos: bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Observou-se uma discreta predominância das Gram-negativas, responsáveis por 89 episódios de IPCS, enquanto as Gram-positivas totalizaram 78 casos. Adicionalmente, registraram-se 9 casos de infecções fúngicas que, em conformidade com o escopo deste estudo, foram excluídos das análises estatísticas subsequentes.

A caracterização do perfil microbiológico das IPCS revela uma distribuição heterogênea, com destaque para quatro agentes. O *Staphylococcus epidermidis* configura-se como o patógeno isolado mais frequente (21,9%), seguido pelo *Staphylococcus aureus* (13,6%), evidenciando a expressiva participação de microrganismos gram-positivos comumente associados à colonização cutânea e ao uso de dispositivos invasivos. No grupo dos gram-negativos, destacam-se a *Klebsiella pneumoniae* (13,0%) e a *Serratia marcescens* (10,1%), reforçando a prevalência de enterobactérias conhecidas por sua alta persistência no ambiente hospitalar e potencial de disseminação em unidades de alto risco. A distribuição completa da frequência dos agentes isolados nas hemoculturas está listada na tabela 3.

Avaliando a densidade de incidência geral dos dois grupos de agentes, obtivemos: 3,9/ 1000-CVC-dia para Gram-positivos e 4,5/1000-CVC-dia para Gram-negativos. O gráfico 8 mostra, comparativamente, a evolução mensal das densidades de incidência dos dois grupos de microrganismos.

Tabela 3. Perfil microbiológico das IPCS bacterianas da série temporal avaliada.

<i>Categoria</i>	<i>Agente Etiológico</i>	<i>N (Frequência)</i>	<i>Prevalência (%)</i>
Gram-positivos	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	37	21,90%
	<i>Staphylococcus aureus</i>	23	13,60%
	<i>Staphylococcus capitis</i>	6	3,60%
	<i>Enterococcus faecalis</i>	6	3,60%
	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	3	1,80%
	<i>Staphylococcus hominis</i>	3	1,80%
Subtotal Gram-positivos		78	46,20%
Gram-negativos	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	22	13,00%
	<i>Serratia marcescens</i>	17	10,10%
	<i>Escherichia coli</i>	16	9,50%
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	14	8,30%
	<i>Enterobacter cloacae</i>	10	5,90%
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6	3,60%
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	2	1,20%
	<i>Burkholderia sp.</i>	1	0,60%
	<i>Pantoea sp.</i>	1	0,60%
Subtotal Gram-negativos		89	52,70%
TOTAL GERAL		167	100%

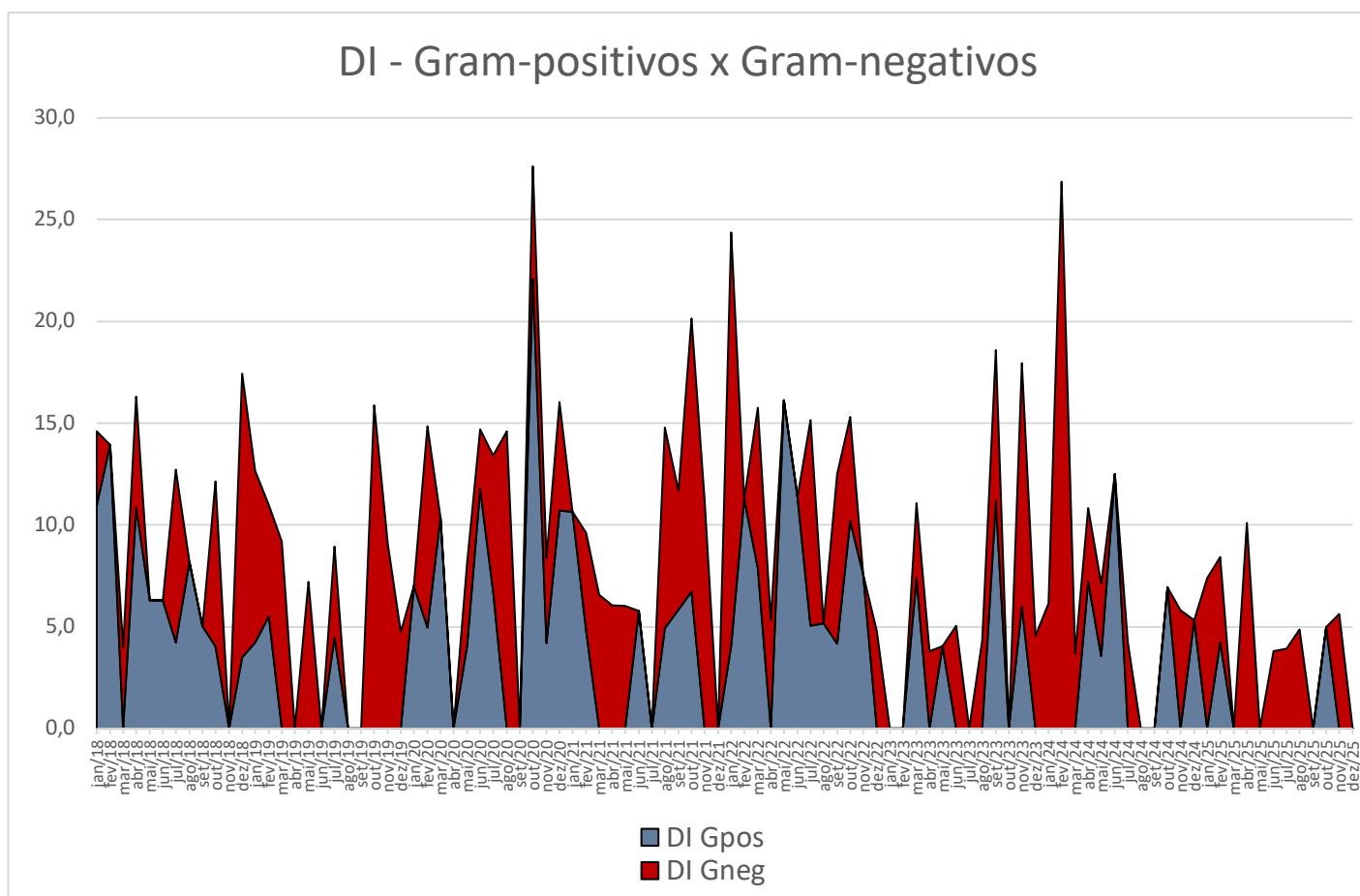


Figura 8. Densidade de incidência mensal das IPCS de acordo com os dois grupos de agentes: gram-positivos e gram-negativos.
Legenda: DI (densidade de incidência); IPCS (infecções primárias de corrente sanguínea); Gpos (Gram-positivos); Gneg (Gram-negativos).

4.3. Variáveis climáticas.

A análise descritiva das variáveis climáticas, compreendendo o período de janeiro de 2018 a dezembro de 2025, revelou uma temperatura média basal de 21,72 °C, com uma amplitude térmica de 9,34 °C entre os extremos registrados (média mensal mínima de 16,35 °C e média mensal máxima de 25,69 °C). Essa variação, embora inserida em um ambiente hospitalar controlado, demonstra uma flutuação térmica significativa ao longo das estações, fornecendo um gradiente robusto para a investigação de padrões sazonais.

Em relação à umidade relativa do ar, a série histórica apresentou uma média de 72,55%, com variações significativas compreendidas entre a média mensal mínima de 55,00% e a média mensal máxima de 82,91%.

A estratificação das variáveis ambientais em quartis permitiu a categorização da série histórica em quatro grupos de exposição com frequência relativa uniforme de 25%. Os limites térmicos foram definidos em $\leq 19,76$ °C (Q1), $19,77$ °C – $22,20$ °C (Q2), $22,21$ °C – $23,60$ °C (Q3) e $> 23,60$ °C (Q4). Para a umidade relativa, os intervalos fixaram-se em $\leq 69,65\%$ (Q1), $69,66\%$ – $73,40\%$ (Q2), $73,41\%$ – $76,56\%$ (Q3) e $> 76,56\%$ (Q4).

Tabela 4. Estratificação de Temperatura e Umidade por Quartis

<i>Quartil</i>	<i>F.A</i>	<i>Temperatura</i>	<i>Umidade Relativa</i>
Q1	25%	$\leq 19,76$ °C	$\leq 69,65\%$
Q2	50%	$19,77$ °C – $22,20$ °C	$69,66\%$ – $73,40\%$
Q3	75%	$22,21$ °C – $23,60$ °C	$73,41\%$ – $76,56\%$
Q4	100%	$> 23,60$ °C	$> 76,56\%$

Observação: F.A (frequência acumulada).

As médias mensais de temperatura de janeiro de 2018 a dezembro de 2025, no município de Botucatu, estão representadas abaixo. A seguir, as médias mensais de umidade relativa do ar.

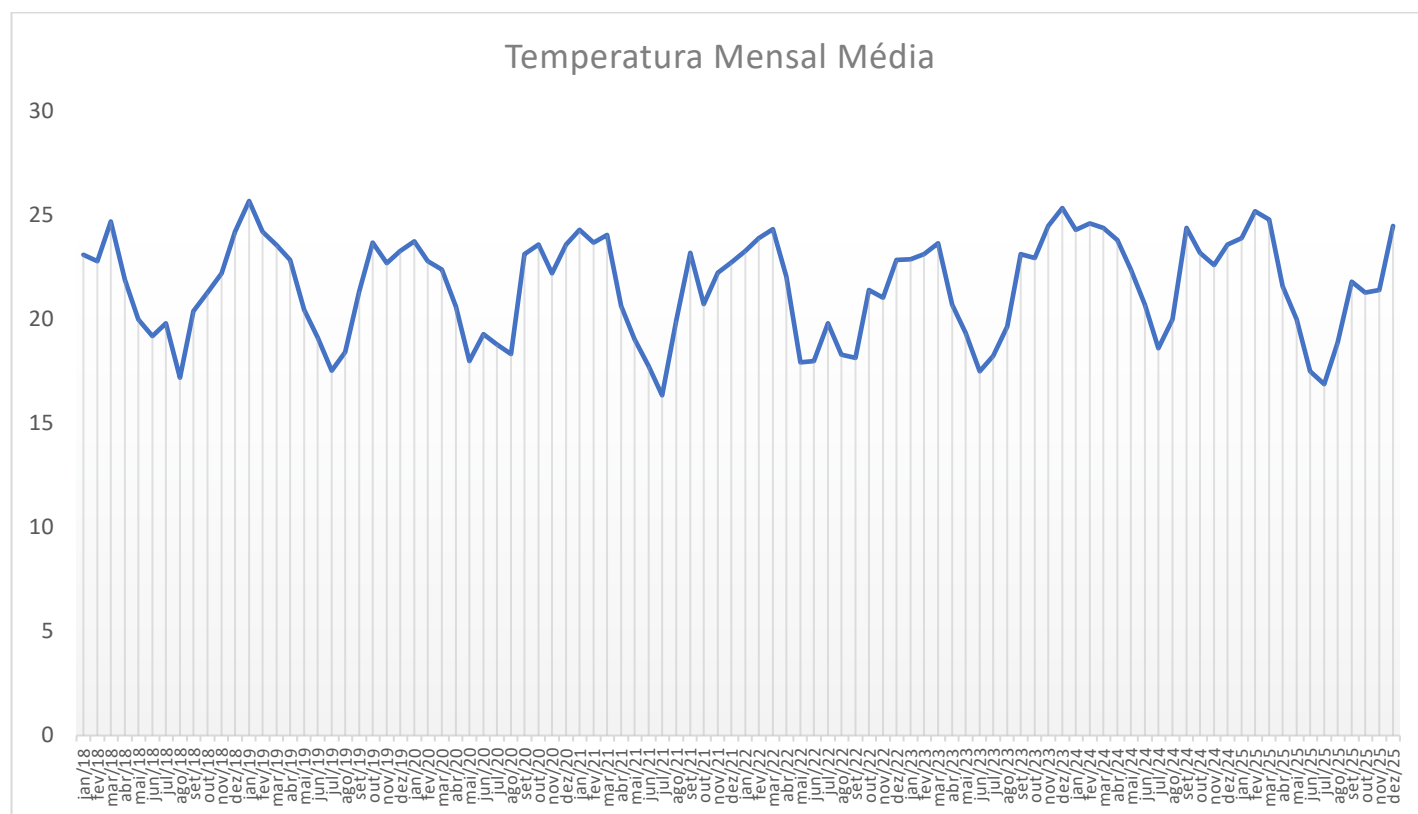


Figura 9. Média mensal de temperatura de janeiro de 2018 a dezembro de 2025 na cidade de Botucatu – SP, em graus Celsius.

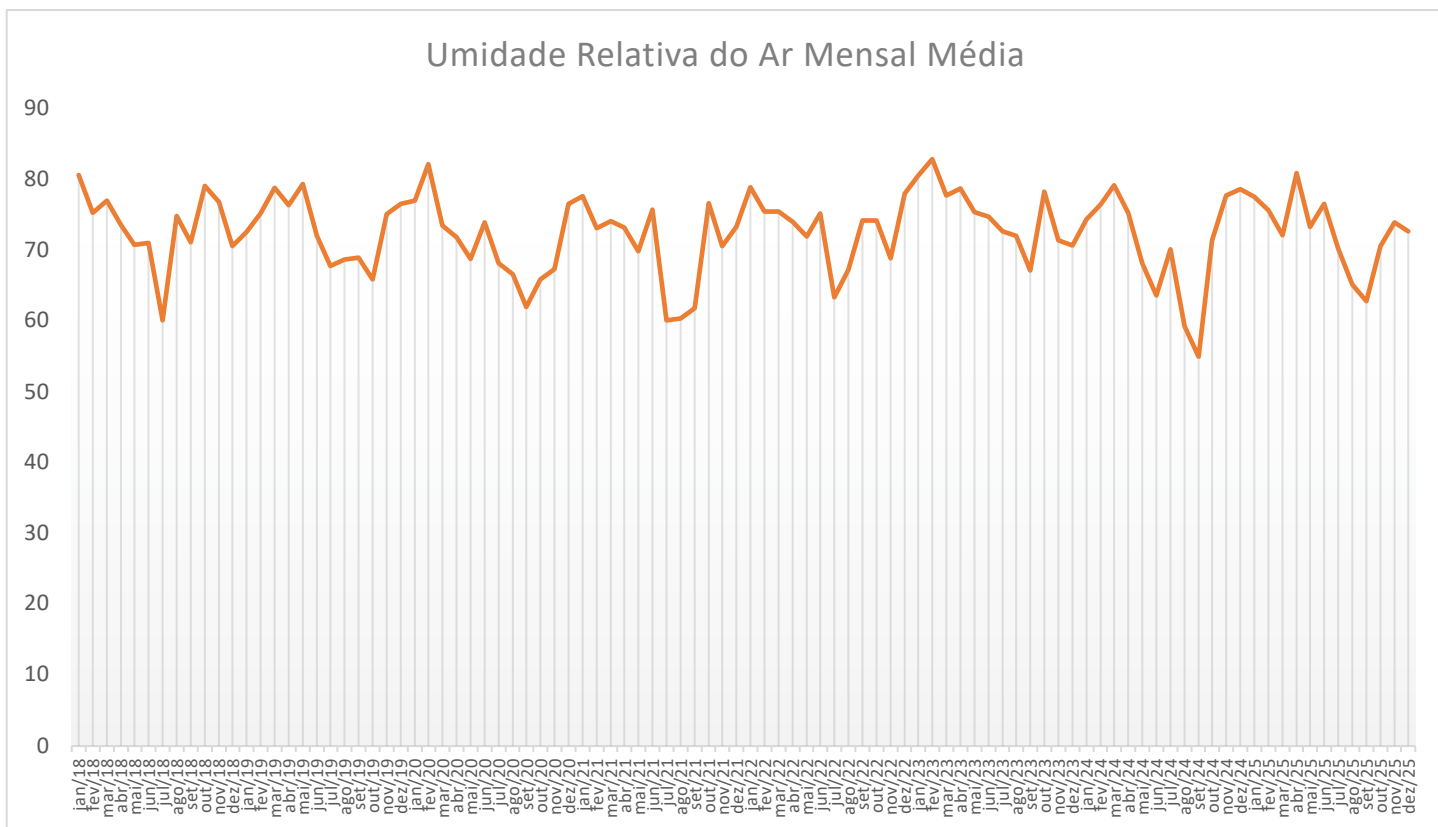


Figura 10. Média mensal de umidade relativa do ar de janeiro de 2018 a dezembro de 2025 na cidade de Botucatu, em porcentagem.

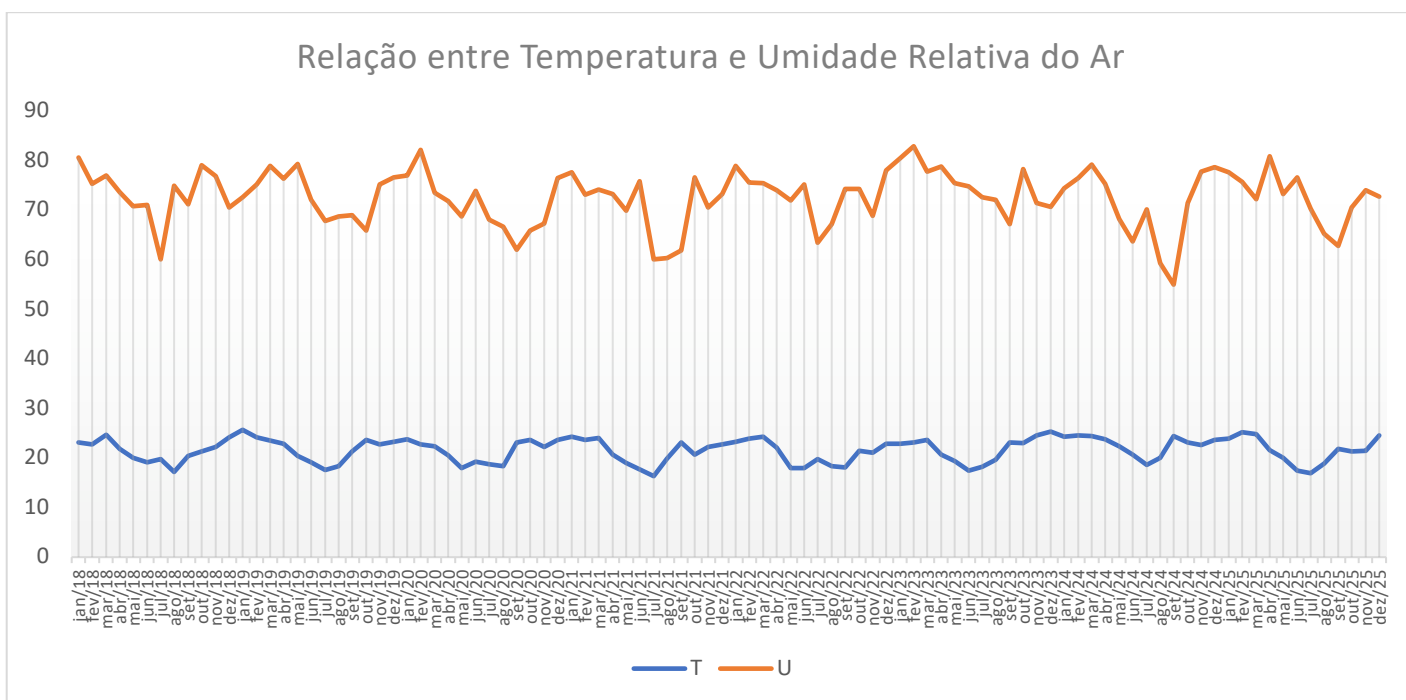


Figura 11. Médias mensais de temperatura (C) e umidade relativa (%) do ar de janeiro de 2019 a dezembro de 2023 na cidade de Botucatu – SP.

Legenda: T (temperatura); U (umidade relativa do ar); C (graus Celsius).

4.4. Sazonalidade.

Conforme apresentado na tabela 5, em relação às IPCS totais, todos os componentes do modelo SARIMA mostraram-se estatisticamente significantes ($p < 0,001$). Destaca-se o coeficiente de sazonalidade ($SAR = 0,76$), que confirma a existência de um comportamento cíclico e repetitivo na incidência de infecções da corrente sanguínea na unidade estudada

Tabela 5. Avaliação da Sazonalidade das IPCS totais. Modelo Box-Jenkins (ARIMA) – Regula (1, U, 1). Sazonal (1, U, 1). P-valores.

<i>Componente</i>	<i>Coeficiente</i>	<i>p-valor</i>	<i>Interpretação</i>
Autorregressivo (AR)	0,98	$< 0,001$	Dependência do mês anterior
Média Móvel (MA)	1,01	$< 0,001$	Ajuste de choques aleatórios
Sazonalidade (SAR)	0,76	$< 0,001$	Padrão cíclico anual (Sazonal)
Sazonalidade (SMA)	0,74	$< 0,001$	Ajuste de picos sazonais

Diferentemente do observado nas IPCS totais, a modelagem SARIMA para o grupo de bactérias Gram-positivas demonstrou que a variabilidade desses patógenos é regida predominantemente por componentes autorregressivos ($AR = 0,99$; $p < 0,001$), indicando uma forte dependência temporal entre os meses consecutivos. Por outro lado, os parâmetros sazonais (SAR e SMA) não apresentaram significância estatística ($p > 0,05$), sugerindo que a incidência desse grupo específico é menos sensível às flutuações cíclicas anuais, mantendo um padrão de ocorrência mais vinculado à dinâmica interna da unidade do que a determinantes climáticos sazonais.

Tabela 6. Avaliação da Sazonalidade das IPCS por bactérias gram-positivas. Modelo Box-Jenkins (ARIMA) – Regula (1, U, 1). Sazonal (1, U, 1). P-valores.

<i>Componente</i>	<i>Coeficiente</i>	<i>p-valor</i>	<i>Interpretação</i>
Autorregressivo (AR)	0,99	$< 0,001$	Dependência temporal
Sazonalidade (SAR)	0,2	0,730 (NS)	Sem padrão cíclico anual claro
Média Móvel (MA)	0,88	$< 0,001$	Ajuste de variações aleatórias
Sazonalidade (SMA)	0,25	0,661 (NS)	Sem ajuste sazonal significativo

A modelagem preditiva para o grupo das bactérias Gram-negativas apresentou o ajuste estatístico mais robusto entre os estratos analisados, com todos os parâmetros demonstrando significância estatística rigorosa ($p < 0,001$). Diferente do observado para

os patógenos Gram-positivos, a incidência de Gram-negativos revelou um forte e determinante componente sazonal ($SAR = 0,75$), confirmando que este grupo segue um padrão cíclico anual bem definido na unidade. Adicionalmente, o parâmetro autorregressivo ($AR = 0,99$) indicou uma elevada persistência temporal, sugerindo que, uma vez estabelecidos no ambiente hospitalar, esses agentes mantêm taxas de incidência correlacionadas entre meses consecutivos.

Tabela 7. Avaliação da Sazonalidade das IPCS por bactérias gram-negativas. Modelo Box-Jenkins (ARIMA) – Regula (1, U, 1). Sazonal (1, U, 1). P-valores.

<i>Componente</i>	<i>Coefficiente</i>	<i>p-valor</i>	<i>Interpretação</i>
Autorregressivo (AR)	0,99	< 0,001	Altíssima persistência mensal
Sazonalidade (SAR)	0,75	< 0,001	Forte padrão cíclico anual
Média Móvel (MA)	0,97	< 0,001	Ajuste de variações aleatórias
Sazonalidade (SMA)	0,8	< 0,001	Ajuste fino de picos sazonais

4.5. Relação com o tempo e as variáveis climáticas.

A análise multivariada para a densidade de incidência de IPCS total revelou que o fator tempo sugeriu uma associação inversa significativa com o desfecho ($IRR = 0,99$; $p = 0,017$), ou seja, indicando uma provável tendência de declínio gradual nas taxas gerais ao longo da série histórica.

Já em relação aos fatores climáticos, a temperatura demonstrou uma tendência de associação positiva ($IRR = 1,05$), sugerindo um incremento de 5% no risco de infecção para cada grau Celsius de elevação, embora sem atingir a significância estatística convencional nesse modelo ($p = 0,127$). A umidade relativa, por sua vez, não demonstrou impacto direto sobre a incidência total ($IRR = 0,99$; $p = 0,608$), evidenciando que, quando analisados todos os patógenos de forma agregada, a dinâmica temporal de redução das infecções parece prevalecer sobre as oscilações microclimáticas isoladas.

Tabela 8. Fatores associados à Densidade de Incidência de IPCS total: análise de regressão de Poisson ajustada por tendência temporal e variáveis climáticas.

<i>Variável</i>	<i>IRR</i>	<i>IC</i>	<i>p-valor</i>	<i>Interpretação</i>
Tendência	0,99	0,98-0,99	0,017*	Redução gradual ao longo dos anos
Temperatura	1,05	0,98-1,12	0,127	Aumento de 5% no risco por grau**
Umidade	0,99	0,96-1,02	0,608	Sem impacto isolado significativo

Observação: IRR (Incidence Rate Ratio); IC (Intervalo de Confiança 95%); * $p < 0,05$. **Não significativo

Quando consideramos a divisão de acordo com os grupos dos agentes etiológicos, a análise multivariada para a densidade de incidência de bactérias Gram-positivas evidenciou que a dinâmica desse grupo é parece ser regida primordialmente pela tendência temporal, com uma redução significativa nas taxas ao longo do período estudado (IRR = 0,98; $p = 0,005$). As variáveis climáticas não exerceram influência sobre a ocorrência desses patógenos, com a temperatura (IRR = 1,01; $p = 0,697$) e a umidade relativa (IRR = 0,98; $p = 0,386$) apresentando índices de risco próximos à nulidade e sem significância estatística. Tais achados sugerem que a incidência de Gram-positivos na unidade mantém-se independente das oscilações sazonais externas, estando possivelmente mais vinculada a fatores intrínsecos da assistência neonatal e à colonização persistente do ecossistema hospitalar.

Tabela 9. Fatores associados à Densidade de Incidência de IPCS por bactérias gram-positivas: análise de regressão de Poisson ajustada por tendência temporal e variáveis climáticas.

<i>Variável</i>	<i>IRR</i>	<i>IC</i>	<i>p-valor</i>	<i>Interpretação</i>
Tendência	0,98	0,98-0,99	0,005*	Queda progressiva na incidência
Temperatura	1,01	0,92-1,12	0,697	Sem influência térmica significativa
Umidade	0,98	0,93-1,02	0,386	Sem influência da umidade

Observação: IRR (Incidence Rate Ratio); IC (Intervalo de Confiança 95%); * $p < 0,05$.

A avaliação a respeito do grupo das bactérias Gram-negativas demonstrou que a temperatura parece ser um preditor de risco persistente, apresentando uma associação positiva com a densidade de incidência (IRR = 1,10; $p = 0,051$). Este resultado sugere que, para cada elevação de 1 °C na temperatura média mensal, o risco de infecções por patógenos desse grupo aumenta em 10%, independentemente da umidade relativa e da tendência temporal da unidade. Notavelmente, a variável de tendência temporal não apresentou significância estatística para este grupo ($p = 0,457$), sugerindo uma estabilidade nas taxas de IPCS por Gram-negativos ao longo dos oito anos, o que reforça a hipótese de que sua ocorrência é fortemente modulada por determinantes ambientais externos em vez

de melhorias progressivas na assistência. A umidade, de forma isolada, não demonstrou impacto significativo ($IRR = 1,00$; $p = 0,971$), concentrando na temperatura o principal gatilho climático para a proliferação desses agentes.

Tabela 10. Fatores associados à Densidade de Incidência de IPCS por bactérias gram-negativas: análise de regressão de Poisson ajustada por tendência temporal e variáveis climáticas.

<i>Variável</i>	<i>IRR</i>	<i>IC(95%)</i>	<i>p-valor</i>	<i>Interpretação</i>
Tendência	0,99	0,98-1,00	0,457	Estabilidade temporal (sem queda)
Temperatura	1,1	0,99-1,20	0,051	Aumento de 10% no risco por grau
Umidade	1	0,96-1,04	0,971	Sem impacto isolado significativo

Observação: IRR (Incidence Rate Ratio)

Para aprofundar a compreensão sobre o impacto térmico, a variável temperatura foi estratificada em quartis, sendo o primeiro quartil ($Q1 < 19,76\text{ }^{\circ}\text{C}$) adotado como categoria de referência para as análises de risco. A análise segmentada revelou comportamentos distintos entre os grupos etiológicos frente ao estresse térmico: para as infecções primárias de corrente sanguínea totais, observou-se uma tendência de elevação do risco no patamar de maior exposição ($Q4 > 23,60\text{ }^{\circ}\text{C}$), com um incremento de 48% na incidência em relação ao período basal, mas sem significância estatística ($IRR = 1,48$; $p = 0,080$).

No grupo dos Gram-positivos, a temperatura não demonstrou influência significativa sobre o desfecho, com o risco no quartil mais elevado permanecendo próximo à nulidade ($IRR = 1,07$ no $Q4$; $p = 0,844$). O efeito mais robusto e estatisticamente significativo foi verificado nas bactérias Gram-negativas, que exibiram nítida relação com o calor, culminando no dobro do risco de infecção no quarto quartil ($IRR = 2,09$; $p = 0,025$). Este achado confirma que temperaturas mais altas atuam como um determinante crítico e específico para o aumento da carga de Gram-negativos na unidade, independentemente de outros fatores ambientais. Os dados apresentados acima estão resumidos nas tabelas 11, 12 e 13.

Tabela 11. Risco de IPCS (total) por Quartis de Temperatura: análise de regressão de Poisson ajustada por tendência temporal e variáveis climáticas.

<i>Variável</i>	<i>IRR</i>	<i>IC(95%)</i>	<i>p-valor</i>	<i>Interpretação</i>
Quartil 2 (19,77–22,20 °C)	1,01	,64-1,58	0,959	Risco estável em relação ao Q1
Quartil 3 (22,21–23,60 °C)	1,22	,78-1,91	0,367	Tendência de aumento de 22% no risco
Quartil 4 (> 23,60 °C)	1,48	,95-2,32	0,08	Aumento de 48% no risco

Observação: IPCS (Infecção Primária de Corrente Sanguínea); IRR (Incidence Rate Ratio)

Tabela 12. Risco de IPCS por bactérias gram-positivas por Quartis de Temperatura: análise de regressão de Poisson ajustada por tendência temporal e variáveis climáticas.

<i>Variável</i>	<i>IRR</i>	<i>IC(95%)</i>	<i>p-valor</i>	<i>Interpretação</i>
Quartil 2 (19,77–22,20 °C)	0,89	0,46-1,72	0,741	Sem alteração no risco
Quartil 3 (22,21–23,60 °C)	1,35	0,72-2,51	0,338	Sem influência térmica
Quartil 4 (> 23,60 °C)	1,07	0,54-2,11	0,844	Risco similar ao período basal

Observação: IPCS (Infecção Primária de Corrente Sanguínea); IRR (Incidence Rate Ratio)

Tabela 13. Risco de IPCS por bactérias gram-negativas por Quartis de Temperatura: análise de regressão de Poisson ajustada por tendência temporal e variáveis climáticas.

<i>Variável</i>	<i>IRR</i>	<i>IC(95%)</i>	<i>p-valor</i>	<i>Interpretação</i>
Quartil 2 (19,77–22,20 °C)	1,24	0,64-2,40	0,52	Início de elevação do risco
Quartil 3 (22,21–23,60 °C)	1,33	0,68-2,62	0,395	Elevação persistente do risco
Quartil 4 (> 23,60 °C)	2,09	1,09-3,98	0,025*	Risco de infecção dobra

Observação: IPCS (Infecção Primária de Corrente Sanguínea); IRR (Incidence Rate Ratio); *p < 0,05.

Diferente do comportamento observado para a temperatura, a estratificação por quartis de umidade relativa do ar não revelou um padrão de incremento de risco para as infecções estudadas. Para a incidência de IPCS total, observou-se que o segundo quartil de umidade (Q2: 69,66% – 73,40%) apresentou uma associação inversa significativa (IRR = 0,55; p = 0,013), sugerindo uma redução de risco em comparação ao período de menor umidade (Q1).

No grupo das bactérias Gram-negativas, a umidade não demonstrou influência sobre o desfecho, com o quarto quartil (Q4 > 76,56%) apresentando um índice de risco próximo à nulidade (IRR = 0,96; p = 0,900). Esses resultados indicam que, embora a umidade seja um componente importante da sazonalidade ambiental, o estresse térmico provocado pelas altas temperaturas (Q4) permanece como o determinante isolado mais robusto para a elevação das taxas de infecção na unidade, independentemente do regime pluviométrico ou da saturação de vapor no ar.

No que diz respeito ao grupo das bactérias Gram-positivas, a análise estratificada por quartis de umidade confirmou a ausência de um padrão de risco associado a esta variável ambiental. Diferente do observado nos Gram-negativos, onde a umidade apresentou neutralidade, para os Gram-positivos o quarto quartil ($Q4 > 76,56\%$) demonstrou uma tendência de associação inversa ($IRR = 0,51$), embora sem atingir a significância estatística convencional ($p = 0,087$)

Tabela 14. Razão de Taxa de Incidência (IRR) para os grupos etiológicos estratificada por quartis de umidade relativa, ajustada por tendência temporal e temperatura média.

<i>Quartil</i>	<i>IPCS Total (IRR [IC 95%]/p)</i>	<i>Gram-Pos (IRR [IC 95%]/p)</i>	<i>Gram-Neg (IRR [IC 95%]/p)</i>
Q2 (69,66 – 73,40%)	0,55 [0,35 – 0,88] / 0,013*	0,59 [0,30 – 1,16] / 0,130	0,57 [0,29 – 1,12] / 0,097
Q3 (73,41 – 76,56%)	0,82 [0,53 – 1,27] / 0,357	0,93 [0,50 – 1,73] / 0,812	0,79 [0,41 – 1,53] / 0,457
Q4 ($> 76,56\%$)	0,78 [0,49 – 1,24] / 0,304	0,51 [0,23 – 1,10] / 0,087	0,96 [0,51 – 1,80] / 0,900

Observação: IPCS (Infecção Primária de Corrente Sanguínea); IRR (Incidence Rate Ratio); Gram-Pos (Gram-positivos); Gram-Neg (Gram-negativos); IC 95%: Intervalo de Confiança de 95%; Q1: Categoria de referência adotada para o cálculo das razões de taxa. * $p < 0,05$: diferença estatisticamente significativa em relação ao primeiro quartil, estimada por meio de regressão de Poisson.

Em síntese, os resultados demonstram que a dinâmica das infecções primárias de corrente sanguínea na unidade é influenciada por uma complexa interação entre melhorias assistenciais e pressões climáticas externas. Enquanto as taxas gerais e de bactérias Gram-positivas exibiram uma tendência de queda significativa ao longo da série histórica ($p = 0,017$ e $p = 0,005$, respectivamente), as infecções por Gram-negativos mantiveram-se estáveis, sendo fortemente moduladas pelo estresse térmico. A análise multivariada confirmou a temperatura como um fator de risco independente e específico para este grupo, apresentando um efeito em que o risco de incidência dobra no patamar de maior calor ($IRR = 2,09$; IC 95% 1,09 – 3,98; $p = 0,025$), independentemente das variações de umidade. Em contrapartida, a umidade relativa não atuou como gatilho de risco, apresentando, inclusive, uma associação inversa significativa em níveis moderados para a incidência total ($IRR = 0,55$ no Q2; $p = 0,013$). Portanto, os dados validam a hipótese de que temperaturas mais quentes delimitam janelas de vulnerabilidade biológica para patógenos Gram-negativos, desafiando as medidas convencionais de controle de infecção no ambiente hospitalar.

5. DISCUSSÃO

5.1. Incidência.

5.1.1. Índices nacionais

A densidade de incidência das IRAS totais encontrada no período avaliado foi de 14,1 casos para 1000-pacientes-dia. Freitas e colaboradores, em 2021, realizaram metanálise para avaliar as infecções neonatais associadas à assistência em saúde no Brasil, no intervalo de 1995 a 2019, e os resultados mostraram uma densidade de incidência de IRAS totais de 23,5 casos para 1000-pacientes-dia (30). Apesar de tratar-se de uma metanálise que avaliou uma série temporal maior e, portanto, com maior número de pacientes, o fato de a densidade de incidência de IRAS totais verificadas em nosso estudo ter sido flagrantemente menor merece destaque.

Especificamente em relação às infecções primárias de corrente sanguínea, a metanálise de Freitas et al indicou incidência de 13,1 por 1000-catéteres-dia (30). O número verificado no HCFMB neste trabalho foi de 8,9 / 1000-catéteres-dia para IPCS, portanto, também menor.

Ainda em comparação com outro estudo brasileiro realizado no início dos anos 2000, nota-se novamente uma diferença considerável entre as densidades de incidência de IRAS totais: Pessoa-Silva encontrou 24,9 casos por 1000-pacientes-dia em uma importante UTI neonatal referência no interior do estado de São Paulo, em uma série temporal de dois anos (31). Em Minas Gerais, no final da primeira década dos anos 2000, Romanelli descreveu uma densidade de incidência de IRAS totais, na principal UTI neonatal da capital do estado, de 22,8 por 1000-pacientes-dia (32). Novamente nota-se um número maior em relação ao encontrado na UTI neonatal do HCFMB.

Estudo realizado na Universidade Federal de Uberlândia, também apontou incidência maior em relação às IPCS do que a encontrada em nossa pesquisa: 17,3/1000-catéteres-dia (32). As diferenças temporais devem ser levadas em consideração na interpretação dessas comparações. No entanto, mesmo com essa ressalva, a menor densidade de incidência merece ser tratada como um fato positivo.

A menor incidência de IPCS verificada no HCFMB em relação a outros centros nacionais pode se relacionar, por exemplo, com maior rigor institucional nas coletas de hemocultura, utilizando-se das recomendações mais recentes da ANVISA, tanto nos procedimentos assépticos de coleta, quanto na interpretação dos resultados. O fato de tratar-se de um grande centro de formação de profissionais da saúde, com programas de residência médica e multiprofissional, também pode contribuir para melhores taxas dessas infecções em relação ao panorama nacional.

Vale a pena destacar a tendência significativa de queda nos índices gerais das infecções primárias de corrente sanguínea ($p = 0,017$) e, especialmente, naquelas causadas por Gram-positivos ($p = 0,005$), sugerindo uma melhora progressiva na adesão às medidas de prevenção.

5.1.2. Índices internacionais

Faltam estudos a respeito da incidência de IRAS nas unidades neonatais de outros países da América Latina. O recorte regional pode ser bastante útil para comparações, dadas as semelhanças sociais, econômicas e culturais em relação ao Brasil. Apesar da escassez de trabalhos, Dueñas avaliou as infecções relacionadas a assistência em saúde no maior hospital da capital de El Salvador, de 2007 a 2009, encontrando densidade de incidência de IRAS totais de 9,8 casos por 1000-pacientes-dia, número surpreendentemente menor do que o da unidade do HCFMB na série temporal avaliada (33).

Enquanto nas comparações com outros números nacionais as incidências encontradas foram, em alguns casos, razoavelmente menores, o mesmo não ocorre no paralelo com países desenvolvidos.

Em Nápoles, na Itália, entre os anos de 2013 e 2017, a incidência de IRAS totais em uma UTI neonatal de um grande hospital de referência regional foi de 3,2 casos por 1000-pacientes-dia (34). Já um estudo chinês encontrou densidade de incidência de IRAS totais de apenas 1,22 casos por 1000-pacientes-dia, em levantamento de série temporal de 2019 a 2023 em uma UTI neonatal de Wuxi, cidade de mais de 7 milhões de habitantes no

leste do país (35). Os números de IPCS são ainda mais impressionantes: 0,75/1000-catéteres-dia (35).

Na Bélgica, série temporal de 5 anos, proveniente de uma grande UTI neonatal, obteve densidade de incidência de IPCS de 3,1 casos por 1000-catéteres-dia, demonstrando uma queda significativa em relação ao levantamento anterior após intervenções nos protocolos de higiene das mãos e ajuste nos esquemas de antibioticoterapia (36). Os números de um estudo australiano são ainda menores: 2,2/1000-catéteres-dia em uma série temporal de 8 anos (37).

A grande discrepância nas densidades de incidência observada entre países de alta renda - como Itália, Bélgica e Austrália - e contextos brasileiros pode ser majoritariamente explicada por diferenciais de investimento em estrutura física e recursos humanos. Isso se traduz em taxas de utilização de cateteres mais baixas, no uso prioritário de equipamentos de última geração, reduzindo o risco de contaminação, e na manutenção de relações paciente-enfermeiro ideais, o que permite maior vigilância individualizada e adesão ininterrupta aos *bundles* de prevenção, resultando em menores índices de infecções relacionadas à assistência em saúde (36,37).

Adicionalmente, a diferença nas taxas é também sustentada por maior rigor na vigilância epidemiológica e nos sistemas de notificação. Sistemas como o NHSN (EUA) e as redes de vigilância europeias e australianas promovem a coleta de dados de forma mandatória e padronizada, com retorno rápido e transparente para as unidades. A constância e rapidez na coleta e interpretação dos dados, permite aos centros de excelência identificar e corrigir desvios de protocolo, minimizando o impacto nas ocorrências de IRAS. Atingir e sustentar baixas taxas de infecções relacionadas à assistência em saúde, como observado nesses países, reflete alto grau de investimento a médio e longo prazo, algo que nem sempre é replicável em contextos com recursos limitados ou heterogeneidade na adesão à vigilância (38).

5.1.3. Perfil microbiológico

Ao analisar os agentes isoladamente, os dados desta série histórica convergem com a metanálise nacional (30) ao apontar os estafilococos coagulase-negativa e o *S. aureus* como os patógenos mais prevalentes na unidade.

Expandindo-se, no entanto, a análise para o contexto internacional, o contraste entre a epidemiologia local e a de países desenvolvidos torna-se mais claro. Dados da série histórica belga (36) revelaram uma predominância mais acentuada de patógenos Gram-positivos, em que os estafilococos coagulase-negativa sozinhos representam 57,7% dos isolados, seguidos pelo *Staphylococcus aureus* (10,6%). Essa configuração microbiológica está associada a uma baixa mortalidade (5,6%), o que reforça a premissa de que o perfil de patógenos em unidades de países de alta renda é majoritariamente composto por agentes de menor agressividade clínica (36).

Comparando-se os dados encontrados nesta tese com um estudo australiano, outro contraste importante aparece: na Austrália registrou-se uma redução robusta e estatisticamente significativa nas infecções neonatais por Gram-negativos no decorrer da série temporal avaliada (RR anual: 0,85; $p < 0,001$) (37), enquanto nossos dados apontaram um platô na incidência deste mesmo grupo etiológico.

A manutenção do perfil de Gram-negativos como dominante, sugere que a unidade enfrenta uma pressão ambiental mais alinhada a cenários de escassez de recursos, típica de países em desenvolvimento. O fato de o risco para este grupo duplicar durante o quartil de maior temperatura (IRR = 2,09; $p = 0,025$) reforça a hipótese de que o calor atua como um catalisador para esses patógenos mais agressivos, neutralizando parte dos ganhos obtidos com as melhorias nos protocolos assistenciais convencionais.

5.2. O risco: fatores intrínsecos e a vulnerabilidade pelo peso de nascimento.

O perfil de incidência das infecções relacionadas à assistência à saúde encontrado na UTI neonatal do HCFMB demonstra um gradiente de risco, que corrobora a literatura epidemiológica clássica. Conforme evidenciado na Tabela 2, a categoria de peso ao nascer inferior a 750g apresentou a maior densidade de incidência de IRAS totais (20,3 por 1.000

dias-paciente) e de IPCS (16 por 1.000 cateteres-dia). Esse achado reflete a inerente vulnerabilidade fisiológica dos recém-nascidos de extremo baixo peso (EBP), cuja prematuridade é o principal fator de risco não modificável para IPCS (4).

Gerios e colaboradores identificaram maior incidência de IRAS, especialmente das infecções primárias de corrente sanguínea, nos recém-nascidos de EBP, com maior número de complicações e de mortalidade (10).

Hassani demonstrou que o tempo de internação e o uso prolongado de nutrição parenteral foram os principais fatores de risco para IPCS na população de recém-nascidos prematuros por ele estudada; ambos os fatores costumam ser maiores nos pacientes de EBP (3).

Pessoa-Silva também verificou maior incidência de IRAS nos recém-nascidos menores de 1000 g (51,9%), além de densidade de incidência de IPCS de 34,9 casos/1000-catéteres-dia contra 17,3/1000-catéteres-dia naqueles pacientes com peso maior de 1500 g (31).

Na África do Sul, resultado semelhante foi encontrado, com quase 70% dos casos de IRAS ocorrendo em recém-nascidos de extremo baixo peso, com maior carga de doença também neste recorte da população estudada (39).

Explica-se a maior vulnerabilidade às infecções nos recém-nascidos de extremo baixo peso, por exemplo, pela imaturidade do sistema imunológico, a deficiência da barreira cutânea e a necessidade prolongada de procedimentos invasivos, como cateteres venosos centrais, ventilação mecânica e nutrição parenteral, aumentando a janela de exposição e a suscetibilidade à translocação bacteriana (1, 3).

Assim sendo, a análise desses dados reforça, portanto, que qualquer estratégia de prevenção e vigilância, incluindo a análise de fatores climáticos, deve ser prioritariamente direcionada à coorte de EBP, em que a carga da morbidade é máxima.

5.3. Influência do clima: temperatura e umidade.

Clima é o conceito entendido como a “síntese e a sucessão rítmica dos tipos de tempo em uma determinada região, cuja análise demanda um longo período de observação” (40). Assim, o clima se apoia em seus elementos constituintes, como a temperatura, que é a "a quantidade de calor que existe no ar" (40). Já a umidade relativa do ar é o fator que expressa a quantidade de vapor d'água na atmosfera, sendo a "razão entre a quantidade de vapor existente na atmosfera e a quantidade de vapor que saturaria essa atmosfera (para uma determinada temperatura e pressão)", e é expressa em porcentagem (41).

Sabe-se que há grande influência do clima e seus elementos nos ecossistemas, inclusive do ponto de vista microbiológico. A temperatura, por exemplo, é considerada um fator fundamental na regulação do metabolismo bacteriano, influenciando taxas de crescimento e atividade enzimática, inclusive no que tange a mecanismos de virulência (42). Os microrganismos, notadamente as bactérias, possuem mecanismos moleculares que podem ser estimulados ou inibidos, por vias sofisticadas e complexas, de acordo com a temperatura ambiente e do hospedeiro, modificando as atividades celulares a fim de otimizá-las (43).

Os patógenos Gram-positivos possuem uma espessa camada de peptidoglicano que lhes confere maior resistência à fatores externos, favorecendo sua persistência na pele humana e em superfícies secas (44). Em contrapartida, as bactérias Gram-negativas possuem uma membrana externa lipopolissacarídica que atua como uma barreira seletiva; embora sejam mais sensíveis à dessecação prolongada em superfícies inertes do que os Gram-positivos, elas exibem uma plasticidade metabólica superior em ambientes com maior temperatura e umidade (44). Com o aumento da temperatura, esse grupo experimenta uma aceleração cinética que otimiza sua replicação, ajudando a explicar o risco duplicado de infecção observado para este grupo nos períodos de maior estresse térmico (45).

Dentre os Gram-negativos, a *Klebsiella pneumoniae* destaca-se como a espécie mais comum identificada nas hemoculturas avaliadas. Estudos demonstram que a incidência de bacteremias por *Klebsiella* apresenta uma correlação positiva robusta com o aumento da temperatura ambiente, com picos de infecção ocorrendo consistentemente nos meses mais quentes (46). Sob temperaturas elevadas, como as observadas no Q4 (> 23,60

°C) desta série, a bactéria exibe uma taxa de crescimento acelerada e maior capacidade de colonização de fômites e dispositivos médicos, o que contribui para o aumento do risco de IPCS nos meses mais quentes (46,47).

Outro exemplo emblemático da relação dos agentes Gram-negativos com as temperaturas mais quentes é o *Acinetobacter baumannii*. Este patógeno é frequentemente descrito como o 'patógeno de verão' devido à sua correlação positiva com o aumento da temperatura ambiente e da umidade relativa (48). Diferente de outros Gram-negativos, o *Acinetobacter* possui uma capacidade singular de persistência em superfícies inanimadas, e o estresse térmico atua como um gatilho metabólico que favorece sua proliferação em reservatórios hospitalares (48,49).

Do ponto de vista do hospedeiro, também já foram identificadas variações sazonais de comportamento imunológico. A produção de citocinas, como IL-18, IL-22 e interferon gama, parece sofrer grande variação anual mesmo após exclusão de fatores como a idade e condições crônicas de saúde (50). Outros padrões imunológicos periódicos podem incluir a atividade da alfa-1-anti-tripsina e, inclusive, atividade celular de linfócitos e outros componentes celulares da imunidade inata (50,51).

As referências citadas acima incluem estudos e observações realizadas em pacientes adultos e, obviamente, as particularidades da imaturidade imunológica do recém-nascido devem ser levadas em consideração para a interpretação e possível extrapolação de conclusões.

No entanto, há muitas evidências microbiológicas corroborando a influência dos fatores ambientais na incidência e caracterização das infecções, tanto do ponto de vista dos agentes, quanto do hospedeiro.

Vale a pena ressaltar, ainda, que as mudanças climáticas globais que vem sendo aceleradas nas últimas décadas, também tem sido estudadas como fator de influência nas IRAS. De acordo com Graham e colaboradores, o aumento das temperaturas médias e a intensificação de eventos climáticos extremos têm um impacto multissetorial, que inclui o agravamento do risco de infecções relacionadas à assistência à saúde e a disseminação da resistência antimicrobiana (52).

5.4. Microclima

Em um ambiente de terapia intensiva neonatal de alta complexidade, a manutenção do microclima ideal é uma prioridade. Assim sendo, tanto os equipamentos, quanto os profissionais envolvidos na assistência neonatal, são direcionados ao rigoroso controle térmico, mantendo a temperatura corporal dos pacientes na faixa de 36,5 a 37,5 °C. As incubadoras e berços aquecidos atuam como um sistema de controle de precisão, estabelecendo um microclima isolado e estável que visa a neutralidade térmica para o recém-nascido, minimizando o estresse metabólico.

O rigoroso controle da temperatura corporal do recém-nascido é utilizado, inclusive, em índices de qualidade de assistência e escores de mortalidade, pois os distúrbios de temperatura são reconhecidamente associados a desfechos desfavoráveis (53).

Dessa forma, o rigoroso controle realizado no microclima deve ser considerado na interpretação dos resultados de interação entre as IRAS e os fatores climáticos externos. Mais estudos nessa direção são necessários para clarear a influência do controle ambiental / microclima nas densidades de incidência de infecções nos recém-nascidos.

5.5. A sazonalidade nas infecções relacionadas à assistência à saúde.

O fenômeno da sazonalidade nas doenças infecciosas é um padrão epidemiológico historicamente reconhecido, em que a incidência dos agravos apresenta flutuações previsíveis ligadas ao ciclo anual, por exemplo, de temperatura e umidade. No contexto da assistência à saúde, essa ritmicidade se manifesta nas IRAS. Estudos de série temporal têm consistentemente demonstrado que a incidência das IRAS não é estática, mas exhibe, em muitas circunstâncias, um comportamento cíclico mesmo quando diferentes focos são avaliados.

Um estudo espanhol de 2014 identificou maior incidência de peritonite em pacientes internados, principalmente causada por bactérias gram-negativas, na primavera e no verão, indicando que temperaturas mais altas podem aumentar o risco deste agravo

(24). Em relação a infecções de sítio cirúrgico (ISC), estudo brasileiro também encontrou aumento da incidência em temperaturas mais quentes (22).

Quando se avaliam especificamente as infecções de corrente sanguínea, o número de publicações que identificaram padrões sazonais é ainda maior. Em revisão feita por Richet, em 2012, verificou-se aumento significativo de infecções de corrente sanguínea por *Acinetobacter spp.* durante os meses de verão, assim como identificou-se uma sazonalidade relacionada à temperatura e umidade nas infecções por *S. Aureus* (54).

Eber, nos Estados Unidos, também encontrou correlação entre temperatura e IPCS: houve aumento significativo nas infecções de corrente sanguínea, especialmente por bactérias gram-negativas, nos meses do verão (49).

Em 2020, uma grande coorte retrospectiva feita por Schwab e colaboradores em hospitais da Alemanha, com mais de 19000 casos de IPCS, identificou um aumento da incidência dessas infecções nos meses mais quentes do ano. A variação sazonal foi mais importante entre as bactérias gram-negativas, mas também ocorreu, de maneira mais discreta, entre as gram-positivas. Outro achado interessante deste estudo foi que a temperatura no mês anterior ao surgimento da infecção propriamente dita pareceu influenciar consideravelmente o agente e a evolução clínica do quadro, sugerindo possíveis alterações da microbiota individual em resposta às variações climáticas (55).

Outra revisão sistemática também demonstrou a sazonalidade em IRAS causadas por *Acinetobacter spp.*, independentemente do foco. Foi estabelecida sólida relação entre o aumento da incidência dessas IRAS e os meses mais quentes no verão (56).

Embora esses padrões tenham sido repetidamente identificados, não foi possível estabelecer o mecanismo exato pelos quais eles ocorreram. As hipóteses levantadas envolveram a influência da temperatura e umidade no crescimento bacteriano e na expressão de genes relacionados a fatores de virulência, a mudança qualitativa e quantitativa na microbiota da pele tanto dos pacientes quanto dos profissionais de saúde, além das maiores taxas de ocupação ocorridas em determinados períodos do ano, afetando a relação entre a disponibilidade de profissionais e o número de leitos ocupados (54,55,56)

Os trabalhos citados nos parágrafos anteriores deste subitem foram todos conduzidos em pacientes adultos. Quando observamos mais especificamente a população pediátrica e neonatal, o número de publicações a esse respeito diminui drasticamente.

Importante e inédito estudo canadense de 2012, que analisou mais de 70000 recém-nascidos provenientes de 20 unidades neonatais de todo o país, em série temporal de 6 anos, identificou sazonalidade nas infecções de corrente sanguínea, com ligeiro aumento das IPCS nos meses do verão. Ao se aprofundar nas características dos agentes causais, notou-se maior incidência de bactérias gram-negativas também nessa mesma estação (21). As possíveis justificativas para a sazonalidade identificada incluíram, além da supracitada influência da temperatura e umidade sobre o metabolismo bacteriano, a entrada de novos *trainees* no início do verão – com menos expertise nas medidas de prevenção de IRAS – e o aumento nas taxas de ocupação com sobrecarga da equipe multiprofissional assistente (21). Os resultados encontrados no Canadá foram bastante semelhantes aos desta tese, guardadas as devidas proporções no tamanho amostral e no contexto socioeconômico, boa parte das justificativas podem ser extrapoladas para os resultados demonstrados aqui.

Em outro recorte geográfico, na Etiópia, 504 recém-nascidos foram avaliados na UTI neonatal de uma importante universidade com a escola de medicina mais antiga do país. Verificou-se que o risco de sepse foi duas vezes maior nas internações ocorridas durante a primavera – período quente e chuvoso – do que nas outras estações do ano (23).

O achado de correlação direta entre aumento da temperatura e as densidades de incidência das IPCS na série temporal avaliada, principalmente no grupo dos Gram-negativos, confirma a hipótese inicial aventada para esta tese, corroborando a maior parte da literatura especializada.

Em contraponto, porém, existem publicações divergentes. Chen e colaboradores não encontraram relação entre fatores climáticos e a incidência de IRAS em ambiente de terapia intensiva (57). De maneira semelhante, um estudo desenvolvido na Turquia, avaliando uma coorte retrospectiva de 2 anos, não obteve resultados estatisticamente significativos relacionando a incidência de IRAS e a temperatura ambiental média (58).

Outro exemplo importante a ser citado é um grande estudo nigeriano. Crianças de até 5 anos que necessitaram de cuidados intensivos no Hospital Universitário de Benin, foram avaliadas em relação às infecções de corrente sanguínea no ano de 2007: não houve identificação nem de sazonalidade e nem de influência da temperatura média na prevalência do agravo (59).

A análise da literatura sobre a sazonalidade e os aspectos do clima nas IRAS revela um campo complexo, com resultados por vezes conflitantes. Conforme discorrido acima, enquanto a maioria dos estudos identificam correlação entre o aumento da temperatura externa e o risco de infecção, outros, particularmente em ambientes de terapia intensiva, não. As divergências indicam que a incidência das IRAS é bastante complexa e heterogênea, estando sujeita a diferentes determinantes diretos e indiretos.

5.6. Outro fator importante: o recurso humano.

A incidência das infecções relacionadas à assistência à saúde é um evento multicausal que resulta da intersecção de fatores biológicos, ambientais e organizacionais. Reconhecer essa heterogeneidade de determinantes é essencial para o entendimento de cada realidade, pois o sucesso de qualquer intervenção preventiva depende da identificação do elo mais fraco na cadeia epidemiológica. Assim, a análise da influência climática deve ser ponderada à luz dessa complexidade.

Os fatores humanos e ocupacionais vêm ganhando espaço no estudo das IRAS. Eles podem influenciar, por exemplo, a adesão aos *bundles* e protocolos institucionais, o que, por sua vez, são relevantes na incidência dessas infecções.

A taxa *enfermeiro/paciente* é bastante estudada em relação às IRAS. Fazio, em Quebec no Canadá, avaliou o impacto da relação enfermeiro/paciente na incidência das IRAS em UTIs neonatais. Houve aumento das taxas de infecção durante as menores taxas enfermeiro/paciente (58). A carga horária dos profissionais de enfermagem também foi avaliada nesse estudo, indicando de forma significativa o aumento dos casos de IRAS com cargas horárias maiores (60). O impacto da disponibilidade de recursos humanos nas proporções adequadas é tão importante que outro estudo canadense conseguiu demonstrar

aumento nas taxas de mortalidade de uma UTI neonatal durante os períodos de maior lotação e sobrecarga da equipe multidisciplinar (61).

Os dados acima ilustram a importância de fatores institucionais no estudo das infecções relacionadas à assistência à saúde. O sucesso no entendimento das IRAS reside na interpretação dinâmica entre as diversas variáveis envolvidas.

Este trabalho não considerou as variáveis relacionadas aos recursos humanos e ao dimensionamento da equipe multidisciplinar. Levando-se em conta o contexto do *Sistema Único de Saúde* e suas limitações orçamentárias, sabe-se que a falta de pessoal adequadamente treinado é um problema comum aos grandes serviços, podendo haver influência deste fator na incidência das infecções relacionadas à assistência à saúde.

5.7. Repercussões práticas.

Os resultados desta tese demonstram que o controle das IRAS não deve ser pautado apenas em protocolos assistenciais padronizados, podendo incorporar a variável climática como um indicador de risco dinâmico.

A identificação de um limiar crítico de temperatura como fator de aumento no risco para IPCS, permite que a Comissão de Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde reforce um sistema de alerta durante os períodos mais quentes. Nestas janelas de vulnerabilidade, recomenda-se o reforço da vigilância ambiental e a intensificação dos processos de desinfecção, antecipando-se ao aumento esperado na pressão de colonização por Gram-negativos.

Nos períodos de maior temperatura, as estratégias de higiene podem, por exemplo, ser redirecionadas para o manejo rigoroso de reservatórios úmidos e fômites. Isso pode incluir a revisão da frequência de limpeza de superfícies próximas ao leito, a manutenção preventiva de sistemas de climatização e o monitoramento rigoroso de condensados em incubadoras e circuitos de ventilação, onde agentes como *Acinetobacter* e *Klebsiella* encontram refúgio ecológico.

Os dados desta tese sugerem que a climatização em unidades críticas, como a UTI neonatal, deve ser tratada como uma medida de controle de infecção, e não apenas de conforto térmico. A manutenção de temperaturas estáveis abaixo do limiar de risco identificado pode atuar como uma intervenção não farmacológica capaz de reduzir a taxa de replicação bacteriana no ambiente. O investimento em sistemas de exaustão e controle de temperatura e umidade deveria ser priorizado na gestão hospitalar como uma estratégia custo-efetiva para reduzir a incidência de IPCS por Gram-negativos.

Por fim, sugere-se que esses achados sejam integrados aos programas de educação continuada da equipe assistencial. Compreender que o risco de infecção pode dobrar em determinados períodos climáticos aumenta a percepção de risco dos profissionais, incentivando uma adesão ainda mais rigorosa aos *bundles* durante os períodos mais quentes. Ao evidenciar que o clima é um determinante da infecção, oferece-se à equipe uma justificativa biológica para o reforço das medidas preventivas, transformando a vigilância sazonal em parte da cultura de segurança do paciente na unidade.

5.8. As limitações.

A interpretação dos resultados deve ser feita sob a luz das inerentes limitações do delineamento empregado. A maior restrição metodológica reside no *viés ecológico*, característico dos estudos que utilizam dados agregados. Também conhecida como *falácia ecológica*, ela inviabiliza a determinação de causalidade em nível individual e exige cautela na transposição direta dos resultados para a prática clínica (29). Ou seja, não se pode inferir, por exemplo, que o paciente infectado - ou não - foi *individualmente* exposto àquela condição climática.

Além disso, a série temporal, embora robusta para modelar a autocorrelação, foi limitada a variáveis climáticas externas à unidade. O microclima altamente controlado da UTI Neonatal pode ser a exposição climática de maior relevância para o paciente, mascarando possíveis correlações.

Outra consideração importante é a não inclusão de fatores sabidamente relacionados à incidência de IRAS. O estudo não considerou componentes cruciais da assistência, que também variam mensalmente, como a taxa de profissional por paciente, a

taxa de ocupação e a adesão aos *bundles* de prevenção. A ausência dessas variáveis no modelo limita a representatividade dos dados em relação à realidade.

Tais observações, contudo, não diminuem a validade dos achados descritivos e preditivos encontrados neste trabalho.

6. CONCLUSÕES

A densidade de incidência global de IRAS no período foi de 14,1 por 1.000 pacientes-dia, enquanto a densidade de IPCS total foi de 8,9 por 1.000 cateteres-dia. Na estratificação por grupos etiológicos, observamos que a densidade de incidência foi de 4,7 para o grupo dos Gram-negativos e de 3,5 para o grupo dos Gram-positivos. Por fim, conclui-se que a série temporal de 96 meses revelou uma tendência de queda estatisticamente significativa nas densidades de incidência das infecções primárias de corrente sanguínea na UTI Neonatal do HCFMB, especialmente as causadas por bactérias gram-positivas.

O perfil microbiológico das IPCS é, de maneira isolada, predominantemente composto por patógenos Gram-positivos, sendo os estafilococos coagulase-negativa e o *Staphylococcus aureus* os agentes isolados com maior frequência. A divisão etiológica em grupos demonstrou que, embora os Gram-positivos sejam, de maneira individual, numericamente superiores, houve predominância do grupo dos Gram-negativos, que apresentou uma estabilidade preocupante ao longo da série, consolidando-se como o desafio residual mais resiliente da unidade estudada.

Esta análise comprovou a existência de um padrão de sazonalidade, em que a temperatura média mensal atua como um determinante crítico para as IPCS por Gram-negativos. Observamos que o risco de infecção por eles dobra durante os períodos de maior temperatura, servindo como um gatilho para a proliferação desses agentes. Por outro lado, a umidade relativa do ar e os patógenos Gram-positivos não apresentaram correlação significativa com as oscilações climáticas.

O estudo ratifica a eficácia do delineamento de série temporal como ferramenta de vigilância, sendo útil na elaboração de planos de prevenção e controle das infecções relacionadas à assistência à saúde.

6.2. Sugestões e perspectivas.

Pesquisas com maior refinamento metodológico podem colaborar no entendimento da complexidade dos determinantes das IRAS em neonatologia. Sugere-se, por exemplo, a

incorporação de variáveis do microclima à análise de forma a tornar os dados ainda mais robustos. A ponderação de fatores ocupacionais como a taxa de profissionais por paciente, também podem ajudar a lapidar a compreensão da epidemiologia sazonal nas UTIs neonatais.

A melhor compreensão na dinâmica dos determinantes das infecções relacionadas à assistência à saúde ajudará na elaboração de estratégias mais eficazes na prevenção e controle destes agravos, reduzindo os impactos na morbimortalidade da população neonatal.

7. REFERÊNCIAS:

- 1 - Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Critérios Diagnósticos de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS): Neonatologia. Brasília: ANVISA; 2020.
- 2 - Centers for Disease Control and Prevention (CDC). NHSN Protocol for Detecting Healthcare-Associated Infections: Bloodstream Infection (BSI) Event. Atlanta: CDC; 2025.
- 3 - Manouni el Hassani S, Berkhout Daniel JC, Niemarkt Hendrik J, Mann S, de Boode Willem P, Cossey V, et al. Risk Factors for Late-Onset Sepsis in Preterm Infants: A Multicenter Case-Control Study. *Neonatology*. 2019;116(1):42–51.
- 4 - Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-Onset Sepsis in Very Low Birth Weight Neonates: The Experience of the NICHD Neonatal Research Network. *PEDIATRICS*. 2002 Aug 1;110(2):285–91.
- 5 - Greenberg R, Kandefer S, Do B, Smith P, Stoll B, Bell E. Late-onset sepsis in extremely premature infants 2000–2011. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36:774-9.
- 6 - Zingg W, Hopkins S, Gayet-Ageron A, Holmes A, Sharland M, Suetens C. Health-care-associated infections in neonates, children, and adolescents: an analysis of paediatric data from the European Centre for Disease Prevention and Control point-prevalence survey. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:381-389.
- 7 - Lee S, Chang M, Kim K. Blood Culture Proven Early onset sepsis and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants in Korea. *J Korean Med Sci*. 2015;30:Suppl 1:S67-74.
- 8 - Morioka I, Morikawa S, Miwa A, Minami H, Yoshii K, Kugo M et al. Culture-proven neonatal sepsis in japanese neonatal care units in 2006–2008. *Neonatology*. 2012;102:75-80.

- 9 - Reyes J, Robles M, Ramírez R, Molina J, Esparza E, Vázquez E. Etiología y patrones de resistencia antimicrobiana en sepsis neonatal temprana y tardía, en una Unidad de Terapia Intensiva Neonatal. Arch Argent Pediatr. 2015; 113:317-23.
- 10 - Ludmila Gerios, Rodrigues V, Corrente JE, Lyra JC, Rugolo L, Bentlin MR. Late-Onset Sepsis in Very Low Birth Weight Premature Infants: A 10-Year Review of a Brazilian Tertiary University Hospital—the Challenge Remains. American Journal of Perinatology. 2023 May 11;41(S 01):e1725–31.
- 11 - Vergnano S, Sharland M, Kazembe P, Mwansambo C, Heath PT. Neonatal sepsis: an international perspective. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2005; 90:F220-F4.
- 12 - Gowda H, Norton R, White A, Kandasamy Y. Late onset neonatal sepsis – a 10 year review from North Queensland, Australia. Pediatr Infect Dis J. 2017;36:883-8.
- 13 - Wei Jie Ong, Seng B, Yap B, He G, Noorayah Aliasgar Moolchhala, Chen Lin Ng, et al. Impact of neonatal sepsis on neurocognitive outcomes: a systematic review and meta-analysis. BMC Pediatrics. 2024 Aug 7;24(1).
- 14 - Karagiannidou S, Zaoutis T, Maniadas N, Papaevangelou V, Kourlaba G. Attributable length of stay and cost for pediatric and neonatal central line-associated bloodstream infections in Greece. Journal of Infection and Public Health [Internet]. 2019 May;12(3):372–9.
- 15 - CDC. Background Information: Strategies for Prevention of Catheter-Related Infections in Adult and Pediatric Patients [Internet]. Infection Control. 2024. Available from: <https://www.cdc.gov/infection-control/hcp/intravascular-catheter-related-infection/prevention-strategies.html>.
- 16 - Johnson J, Latif A, Randive B, Kadam A, Rajput U, Kinikar A, et al. Implementation of the Comprehensive Unit-Based Safety Program to Improve Infection Prevention and Control Practices in Four Neonatal Intensive Care Units in Pune, India. Front Pediatr. 2022 Jan 6;9:794637. doi: 10.3389/fped.2021.794637.9 - Dimopoulou V, Glaser K, Giannoni E.

Central line-associated blood stream infections in newborns: From Vulnerability to Prevention. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* [Internet]. 2025 Sep 25;101665.

17 - Dramowski A, Aucamp M, Beales E, Bekker A, Cotton MF, Fitzgerald FC, et al. Healthcare-Associated Infection Prevention Interventions for Neonates in Resource-Limited Settings. *Frontiers in Pediatrics*. 2022 Jul 7;10.

18 - Helder OK, Brug J, Looman CWN, van Goudoever JB, Kornelisse RF. The impact of an education program on hand hygiene compliance and nosocomial infection incidence in an urban Neonatal Intensive Care Unit: An intervention study with before and after comparison. *International Journal of Nursing Studies* [Internet]. 2010 Oct;47(10):1245–52. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0020748910001070>

19 - Lam BCC, Lee J, Lau YL. Hand Hygiene Practices in a Neonatal Intensive Care Unit: A Multimodal Intervention and Impact on Nosocomial Infection. *PEDIATRICS*. 2004 Nov 1;114(5):e565–71.

20 - Rakshit P, Nagpal N, Sharma S, Mishra K, Kumar A, Banerjee T. Effects of implementation of healthcare associated infection surveillance and interventional measures in the neonatal intensive care unit: Small steps matter. *Indian J Med Microbiol*. 2023 Jul-Aug;44:100369. doi: 10.1016/j.ijmmb.2023.100369.

21 - Shah PS, Yoon W, Zarin Kalapesi, Bassil K, Dunn M, Lee SK. Seasonal variations in healthcare-associated infection in neonates in Canada. *Archives of Disease in Childhood Fetal & Neonatal*. 2012 May 3;98(1):F65–9.

22 - Fortaleza C, Silva M, Rodrigues FS, Ribeiro A. Impact of weather on the risk of surgical site infections in a tropical area. *American Journal of Infection Control*. 2018 Sep 24;47(1):92–4.

23 - Gudayu TW, Zeleke EG, Lakew AM. The role of the season at admission in neonatal sepsis: a retrospective chart review of a 1-year data at University of Gondar comprehensive specialized hospital. *BMC Research Notes*. 2019 Oct 4;12(1).

- 24 - Núñez-Moral M, J Emilio Sánchez-Álvarez, González-Díaz I, Peláez-Requejo B, Quintana-Fernández A, Rodríguez-Suárez C. Seasonal variations and influence of the weather on the appearance of peritoneal infection. PubMed. 2014 Nov 17;34(6):743–8.
- 25 - Zeger SL, Irizarry R, Peng RD. On time series analysis of public health and biomedical data. Annual Review of Public Health. 2006 Apr;27(1):57–79.
- 26 - Nakamura I, Takahashi H, Sakagami-Tsuchiya M, Machida M, Sato S, Watanabe Y, et al. The Seasonality of Peripheral Venous Catheter-Related Bloodstream Infections. Infectious Diseases and Therapy. 2021 Feb 6;10(1):495–506.
- 27 - Lipsett SC, Monuteaux MC, Fine AM. Seasonality of Common Pediatric Infectious Diseases. Pediatr Emerg Care. 2021 Feb 1;37(2):82-85.
- 28 - Antunes JLF, Cardoso MRA. Uso da análise de séries temporais em estudos epidemiológicos. Epidemiologia e Serviços de Saúde [Internet]. 2015 Sep;24(3):565–76. Available from: <https://www.scielo.br/pdf/ress/v24n3/2237-9622-ress-24-03-00565.pdf>.
- 29 - Roumeliotis S, Abd ElHafeez S, Jager KJ, Dekker FW, Stel VS, Pitino A, et al. Be careful with ecological associations. Nephrology. 2021 Feb 17;26(6):501–5.
- 30 - de Mello Freitas FT, Viegas APB, Romero GAS. Neonatal healthcare-associated infections in Brazil: systematic review and meta-analysis. Archives of Public Health. 2021 Jun 1;79(1).
- 31 - Pessoa-Silva CL, Richtmann R, Calil R, Santos RMR, Costa MLM, Frota ACC, et al. Healthcare-Associated Infections Among Neonates in Brazil. Infection Control & Hospital Epidemiology [Internet]. 2004 Sep [cited 2019 Dec 12];25(9):772–7.
- 32 - Romanelli RM de C, Anchieta LM, Mourão MVA, Campos FA, Loyola FC, Jesus LA de, et al. Infecções relacionadas à assistência a saúde baseada em critérios internacionais, realizada em unidade neonatal de cuidados progressivos de referência de Belo Horizonte, MG. Revista Brasileira de Epidemiologia. 2013 Mar;16(1):77–86.

- 33 - Dueñas L, Casares AB de, Rosenthal VD, Machuca LJ. Device-associated infections rates in pediatrics and neonatal intensive care units in El Salvador: Findings of the INICC. *The Journal of Infection in Developing Countries* [Internet]. 2011 Mar 14 [cited 2022 Sep 30];5(06):445–51. Available from: <https://jidc.org/index.php/journal/article/view/1319>
- 34 - Scamardo MS, Dolce P, Esposito EP, Raimondi F, Triassi M, Zarrilli R. Trends, risk factors and outcomes of healthcare-associated infections in a neonatal intensive care unit in Italy during 2013–2017. *Italian Journal of Pediatrics*. 2020 Mar 18;46(1).
- 35 - Wang Z, Wang J, Zhu K, Kang YJ. Evolving patterns of healthcare-associated infections in NICU: a five-year retrospective analysis from a tertiary children's hospital in China. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2025 Mar 23.
- 36 - Verstraete E, Boelens J, Coen KD, Claeys G, Vogelaers D, Vanhaesebrouck P, et al. Healthcare-Associated Bloodstream Infections in a Neonatal Intensive Care Unit over a 20-Year Period (1992–2011): Trends in Incidence, Pathogens, and Mortality. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2014 May;35(5):511–8.
- 37 - Worth LJ, Daley AJ, Spelman T, Bull AL, Brett JA, Richards MJ. Central and peripheral line-associated bloodstream infections in Australian neonatal and paediatric intensive care units: findings from a comprehensive Victorian surveillance network, 2008–2016. *Journal of Hospital Infection*. 2018 May;99(1):55–61.
- 38 - Huang DT, Clermont G, Kong L, Weissfeld LA, Sexton JB, Rowan KM, et al. Intensive care unit safety culture and outcomes: a US multicenter study. *International Journal for Quality in Health Care*. 2010 Apr 9;22(3):151–61.
- 39 - Dramowski A, Bolton L, Bekker A, Engelbrecht A, Erasmus L, Fataar A, et al. Epidemiology of healthcare-associated bloodstream infection in South African neonatal units. *BMC infectious diseases* [Internet]. 2024;24(1):1350. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39593003/>
- 40 - Mendonça F, Inês Moresco Danni-Oliveira. *Climatologia: noções básicas e climas do Brasil*. Oficina de Textos; 2017.

- 41 - Varejão-Silva, M. A. Meteorologia e Climatologia. Versão Digital 2, Recife, 2006. Disponível em: https://www.agritempo.gov.br/br/publish/publicacoes/livros/METEOROLOGIA_E_CLIMATO/
- 42 - AlGhazali, Mohammed Abdulaziz, and Salwa Muftah Eljamay. "THE ROLE OF TEMPERATURE IN MICROBIAL GROWTH: A DISCUSSION AND META-ANALYSIS." *Derna Academy Journal for Applied Sciences* 4.1 (2025): 34-44.
- 43 - Shapiro RS, Cowen LE. Thermal Control of Microbial Development and Virulence: Molecular Mechanisms of Microbial Temperature Sensing. *mBio* [Internet]. 2012 Nov 1;3(5). Available from: <https://mbio.asm.org/content/3/5/e00238-12>
- 44 - Kramer A, Schwebke I, Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC Infect Dis*. 2006 Aug 16;6:130. doi: 10.1186/1471-2334-6-130.
- 45 - Suleyman G, Alangaden G, Bardossy AC. The Role of Environmental Contamination in the Transmission of Nosocomial Pathogens and Diagnosis of Infection. *Infect Dis Clin North Am*. 2018 Dec;32(4):787-800. doi: 10.1016/j.idc.2018.06.003.
- 46 - Anderson DJ, Richet H, Chen LF, Spelman DW, Schmader KE, Sexton DJ, et al. Seasonal variation in *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection on 4 continents. *J Infect Dis*. 2008 Apr 15;197(8):1171-6. doi: 10.1086/529505.
- 47 - Perencevich EN, McGregor JC, Shardell M, Furuno JP, Harris AD, Morris JG Jr, et al. Summer peaks in the incidence of gram-negative bacterial infection among hospitalized patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008 Dec;29(12):1124-31. doi: 10.1086/592410.
- 48 - McDonald LC, Banerjee SN, Jarvis WR. Seasonal patterns of nosocomial *Acinetobacter baumannii* infections. *Clin Infect Dis*. 1999 Nov;29(5):1133-7. doi: 10.1086/313442.

- 49 - Eber MR, Shardell M, Schweizer ML, Laxminarayan R, Perencevich EN. Seasonal and Temperature-Associated Increases in Gram-Negative Bacterial Bloodstream Infections among Hospitalized Patients. Spellberg B, editor. PLoS ONE. 2011 Sep 26;6(9):e25298.
- 50 - Rob Ter Horst, Jaeger M, Lisa, van, Janssen AMW, Smeekens SP, et al. Seasonal and Nonseasonal Longitudinal Variation of Immune Function. Journal of Immunology. 2021 Jul 15;207(2):696–708.
- 51 - Lakshmikanth T, Muhammad SA, Olin A, Chen Y, Mikes J, Fagerberg L, et al. Human Immune System Variation during 1 Year. Cell Reports [Internet]. 2020 Jul 21;32(3):107923. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211124720309049>
- 52 - Graham SB, Machalaba C, Baum SE, Raufman J, Hill SE. Applying a One Health lens to understanding the impact of climate and environmental change on healthcare-associated infections. Antimicrobial Stewardship & Healthcare Epidemiology [Internet]. 2023 Jan 1;3(1):e93.
- 53 - Trevisanuto D, Testoni D, de Almeida MFB. Maintaining normothermia: Why and how? Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. 2018 Oct;23(5):333–9.
- 54 - Richet H. Seasonality in Gram-negative and healthcare-associated infections. Clinical Microbiology and Infection. 2012 Oct;18(10):934–40.
- 55 - Schwab F, Gastmeier P, Hoffmann P, Meyer E. Summer, sun and sepsis—The influence of outside temperature on nosocomial bloodstream infections: A cohort study and review of the literature. Leekha S, editor. PLOS ONE. 2020 Jun 19;15(6):e0234656
- 56 - Kritsotakis EI, Groves-Kozhageldiyeva A. A systematic review of the global seasonality of infections caused by Acinetobacter species in hospitalized patients. Clinical Microbiology and Infection. 2020 May;26(5):553–62.
- 57 - Chen Y, Xu X, Liang J, Lin H. Relationship between climate conditions and nosocomial infection rates. African Health Sciences. 2013 Sep 5;13(2).

58 - Esmâ Meltem Şimşek, Semiha Solak Grassie, Cengizhan Emre, Sümeyra Çetin Gevrek. Relationship between Environmental Conditions and Nosocomial Infection Rates in Intensive Care Unit. *Medical Journal of Islamic World Academy of Sciences*. 2017 Jan 1;25(1):15–8.

59 - Omoregie R, Egbe C, Ogefere H, Igbarumah I, Omijie R. Effects of Gender and Seasonal Variation on the Prevalence of Bacterial Septicaemia Among Young Children in Benin City, Nigeria. *Libyan Journal of Medicine*. 2009;4(3):153–7.

60 - Fazio M, Jabbour E, Patel S, Bertelle V, Lapointe A, Lacroix G, et al. Association of Shift-Level Organizational Factors with Nosocomial Infection in the Neonatal Intensive Care Unit. *The Journal of Pediatrics: Clinical Practice* [Internet]. 2024 Apr 26;13:200112.

61 - Beltempo M, Patel S, Platt RW, Julien AS, Blais R, Bertelle V, et al. Association of nurse staffing and unit occupancy with mortality and morbidity among very preterm infants: a multicentre study. 2023 Jan 6;108(4):387–93.