



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

LUDMILA GERIOS

**Análise espaço-temporal das Infecções Relacionadas
a Dispositivos em Unidades de Terapia Intensiva
Neonatais do Estado de São Paulo**

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

Orientador: Prof. Tit. Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza

Coorientadora: Profa. Assoc. Maria Regina Bentlin

Botucatu

2025

Ludmila Gerios

Análise espaço-temporal das Infecções
Relacionadas a Dispositivos em Unidades de
Terapia Intensiva Neonatais do Estado de São
Paulo

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

Orientador: Prof. Tit. Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza

Coorientadora: Profa. Assoc. Maria Regina Bentlin

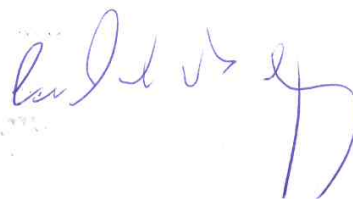
Botucatu
2025

G369a	Gerios, Ludmila Análise espaço-temporal das Infecções Relacionadas a Dispositivos em Unidades de Terapia Intensiva Neonatais do Estado de São Paulo / Ludmila Gerios. -- Botucatu, 2025 67 p. : tabs., mapas Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu Orientador: Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza Coorientadora: Maria Regina Bentlin 1. Estudos epidemiológicos. 2. Infecção hospitalar. 3. Infecções neonatais. 4. Tratamento intensivo neonatal. 5. Países em desenvolvimento. I. Título.
-------	---

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE LUDMILA GERIOS, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS, DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 13 dias do mês de janeiro do ano de 2025, às 14h, no(a) Sala da Congregação do Prédio da Administração - FM/Botucatu - Unesp, realizou-se a defesa de TESE DE DOUTORADO de LUDMILA GERIOS, intitulada **Análise espaço-temporal das Infecções Relacionadas a Dispositivos em Unidades de Terapia Intensiva Neonatais do Estado de São Paulo**. 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. LIGIA MARIA SUPPO DE SOUZA RUGOLO (Participação Presencial) do(a) Depto de Pediatria / FM/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. JOÃO CESAR LYRA (Participação Presencial) do(a) Depto. de Pediatria / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. ROSELI CALIL (Participação Virtual) do(a) Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher / FCM/Campinas - Unicamp, Profa. Dra. DENISE BRANDÃO DE ASSIS (Participação Virtual) do(a) Centro de Vigilância Epidemiológica / Divisão de Infecção Hospitalar - São Paulo. Após a exposição pela doutoranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: APROVADA. 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



DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, **Cecilia e Jorge**,
que desde pequena me mostraram o valor do estudo
e que sempre me incentivaram a dar o melhor de mim
em tudo o que fizer.

Dedico também ao meu marido **Jun**, que com
muito amor e paciência me apoiou em cada etapa
da realização do doutorado.

Por fim dedico essa conquista à minha filha **Isabela**,
que me acompanhou intraútero nas fases finais deste
trabalho. Que um dia você também possa se realizar na
vida profissional assim como eu me realizo hoje.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais **Cecilia e Jorge** que me criaram em um lar repleto de amor, e que muito se esforçaram para que eu pudesse concretizar meus sonhos.

Agradeço ao meu marido **Jun** que me acompanhou diariamente no processo do doutorado, e por muitas vezes me incentivou a seguir em frente quando o caminho parecia muito desafiador.

Agradeço ao meu orientador **Dr Carlos Magno**, figura que sempre admirei como professor desde o terceiro ano de graduação. Obrigada por todos os ensinamentos e por ter me auxiliado a adquirir maior maturidade acadêmica. Foi um prazer conviver com você durante esse período.

Agradeço também à minha coorientadora **Dra Regina**, minha maior inspiração na vida acadêmica. Obrigada por acreditar e investir tanto em mim e sempre me incentivar a ir mais longe!

Agradeço também a todos os meus **mestres** que me inspiraram ao longo da vida e me incentivaram a trilhar esse caminho, aqui representados pelo **Prof João** e **Profa Lígia**.

Agradeço ao Centro de Vigilância Epidemiológica do Estado de São Paulo (CVE-SP) em nome das **Dras. Denise Brandão de Assis e Geraldine Madalosso** pelos dados gentilmente cedidos para a realização deste trabalho.

Agradeço aos membros da banca pela disponibilidade e contribuição ao trabalho.

Agradeço ao aluno **Lucas Liporaci**, meu parceiro nesse trabalho, obrigada por toda a ajuda na coleta de dados e incentivo pessoal. Tenho certeza de que será um grande médico e pesquisador.

Agradeço também ao **CNPq** pela contribuição e fomento ao projeto.

Agradeço ao **Prof Cassiano Victoria**, pelo auxílio com os mapas.

Por fim, meus sinceros agradecimentos à **Unidade Neonatal da Faculdade de Medicina de Botucatu** e todos os médicos, enfermeiros, técnicos de enfermagem, fisioterapeutas e demais funcionários que a constituem. Obrigada por terem me tornado a neonatologista que sou hoje, com formação humana e de excelência. E obrigada a todos os **recém-nascidos** de quem já cuidei e que de alguma maneira me trouxeram ensinamentos valiosos. Todo o meu esforço é para melhorar a assistência a vocês!

EPÍGRAFE

*“Ninguém caminha sem aprender a caminhar,
sem aprender a fazer o caminho caminhando,
refazendo e retocando o sonho
pelo qual se pôs a caminhar.”*

Paulo Freire

RESUMO

RESUMO

Introdução: Os recém-nascidos (RN) de alto risco representam uma das populações mais frágeis e susceptíveis às infecções relacionadas à assistência em saúde (IRAS), que, atualmente, são consideradas como principal causa de morte evitável nesses pacientes. Modelos espaço-temporais podem explicar os determinantes de IRAS nessa população e contribuir para políticas públicas de prevenção e controle. **Objetivos:** quantificar infecções associadas a dispositivos em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) neonatais do Estado de São Paulo. Investigar a associação de fatores temporais, demográficos, socioeconômicos e características dos hospitais com a incidência dessas infecções. Identificar padrões espaciais e temporais na incidência de IRAS associadas a dispositivos nas UTI neonatais do Estado. **Metodologia:** Estudo ecológico, incluindo dados de hospitais notificantes de IRAS ao Centro de Vigilância Epidemiológica do estado de São Paulo (CVE-SP) entre 2009-2019. As unidades de pesquisa foram representadas como a incidência anual de IRAS em cada hospital notificante (“hospitais-ano”). Desfechos de interesse: Pneumonias associadas a ventilação mecânica (PAV; incidência por 1.000 dias de uso de ventilação) e infecções primárias da corrente sanguínea associadas a cateter venoso central confirmadas e sepse clínica (IPCSL e IPCSC, respectivamente; incidência por 1.000 dias de uso de cateteres venosos centrais ou umbilicais) no total de recém-nascidos e no subgrupo de recém-nascidos de muito baixo peso (MBP: peso de nascimento inferior a 1500g). Variáveis de interesse: ano de notificação, dados dos hospitais e dos municípios. Análise estatística: análise univariada e multivariada através da regressão de Poisson. Realizado georreferenciamento dos hospitais e foram construídos mapas de densidade Kernel. Projeto aprovado no comitê de ética da instituição. **Resultados:** Entre os anos de 2009 e 2019, um total de 294 hospitais de 80 municípios notificaram dados referentes a UTI neonatais, totalizando 2345 hospitais-ano. Avaliando todos os RN, a mediana da DI das IRAS foi: PAV 1,49 (variação 0-3,91 entre os anos); IPCSL 6,82 (5,9-9,4) e IPCSC 2,47 (variação 0-6,29). A análise multivariada mostrou: diminuição na DI IRAS ao longo dos anos; maiores taxas municipais de mortalidade neonatal associadas a maior DI IPCSL e PAV (IRR 1,06 IC 95% 1,05-1,07 e IRR 1,04 IC 95% 1,03-1,06, respectivamente); municípios com maior índice de desenvolvimento humano (IDH) apresentando maior DI IPCSL (IRR 1,02 IC 95% 1,02-1,03. Para os RNMBP, as medianas foram: PAV 0 (variação 0-3,91), IPCSL 7,05 (variação 6,34-8,60) e IPCSC 2,05 (variação 0-5,67). A análise multivariada para esse subgrupo também demonstrou resultados semelhantes. **Conclusão:** Houve redução na DI das infecções relacionadas a dispositivos no período estudado, o que pode estar relacionado ao modelo de vigilância epidemiológica estabelecido. As infecções associadas a dispositivos foram associadas à mortalidade neonatal e infantil dos municípios. O impacto das características socioeconômicas dos municípios nas taxas de infecção pode estar associado ao acesso a recursos diagnósticos adequados, especialmente para as infecções de corrente sanguínea laboratoriais. A região metropolitana e litoral do estado mostraram-se como áreas de maiores taxas de infecção.

Palavras-chave: sepse neonatal, infecções relacionadas à assistência em saúde, vigilância epidemiológica, estudo ecológico.

ABSTRACT

ABSTRACT

Introduction: High-risk newborns (NB) are at increased risk for acquisition of healthcare-associated infections (HCAI), which are currently the main cause of inevitable death in this population. Space time models can help understand the determinants of HCAI in NB and contribute to development of prevention and control policies. **Objectives:** Quantify device related infections in neonatal intensive care units (NICUs) located in the State of São Paulo. Evaluate the association of time, spatial, hospital characteristics and sociodemographic factors to the rates of these infections. Identify space-time patterns to device related infections through the state. **Method:** Ecologic study with data from all São Paulo State Program for Infection Control (SSPIC) notifying hospitals from 2009 to 2019. Outcomes: central line bloodstream infections (CLABSI) and ventilator associated pneumonia (VAP) in all NB and in the subgroup of very low birth weight (VLBW). Variables: year, hospitals and municipality data. Univariate and multivariable models of Poisson regression were used for analysis. The annual HCAI rates were georeferenced and kernel density maps were built. The study was approved by the local committee for ethics in research. **Results:** A total of 294 hospitals located in 80 municipalities reported neonatal data to SSPIC, amounting 2345 year-hospitals. The analysis including all NB showed median ID for: VAP 1.49 (0-3.91 between years); confirmed CLABSI 6.82 (5.9-9.4) and clinical CLABSI 2.47 (0-6.29). Rates of all HCAI declined over time. Neonatal mortality rates of the municipality were associated with higher confirmed CLABSI [Incidence rate ratio (IRR) 1.06 confidence interval (CI) 95% 1.05-1.07] and VAP (IRR 1.04 CI 95% 1.03-1.06). Municipalities with higher HDI had higher rates of confirmed CLABSI (IRR 1.02 CI 95% 1.02-1.03). The sub analysis for VLBW infants showed similar results for the univariate and multivariable. The median VLBW ID of VAP was 0 (0-3.91 between years); confirmed CLABSI 7.05 (6.34-8.60) and clinical CLABSI 2.05 (0-5.67). **Conclusion:** The reduction in HCAI rates over the years can be related to surveillance model. Device related infections were associated to municipality's neonatal and child mortality. The impact of socioeconomic factors in infection rates can be associated to diagnostic resources, especially for confirmed central line associated bloodstream infections.

Keywords

Neonatal sepsis, healthcare associated infections, surveillance, ecologic study

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1. Densidades de incidência de infecção primária de corrente sanguínea confirmada laboratorialmente em pacientes em uso de cateter venoso central, internados em UTI neonatal. Brasil, 2011 a 2015.....	25
Figura 2. Evolução da mediana da densidade de incidência das IRAS 2009-2019: total de recém-nascidos.....	35
Figura 3. Evolução da mediana da densidade de incidência das IRAS 2009-2019: recém-nascidos de muito baixo peso.....	42
Figura 4. Distribuição do número absoluto de leitos de UTIN de hospitais notificantes ao CVE pelo Estado de São Paulo.....	49
Figura 5. Mapa de densidade Kernel com série histórica DI IPCSL em UTIN do Estado de São Paulo.....	50
Figura 6. Mapa de densidade Kernel com série histórica DI IPCSC em UTIN do Estado de São Paulo.....	51
Figura 7. Mapa de densidade Kernel com série histórica DI PAV em UTIN do Estado de São Paulo.....	52

Tabela 1. Caracterização dos hospitais/ano que notificaram dados UTIs neonatais CVE-SP 2009-2019.....	34
Tabela 2. Análise univariada densidade de incidência das IRAS total de recém-nascidos: ano de notificação.....	36
Tabela 3. Análise univariada densidade de incidência das IRAS total de recém-nascidos: dados dos hospitais.....	37
Tabela 4. Análise univariada densidade de incidência das IRAS total de recém-nascidos: dados dos municípios.....	39
Tabela 5. Análise de colinearidade Rô de Spearmann para as variáveis municipais...	40
Tabela 6. Análise multivariada densidade de incidência das IRAS total de recém-nascidos.....	41
Tabela 7. Análise univariada densidade de incidência das IRAS em recém-nascidos de muito baixo peso ao nascer: ano de notificação.....	43
Tabela 8. Análise univariada densidade de incidência das IRAS em recém-nascidos de muito baixo peso ao nascer: dados dos hospitais.....	44
Tabela 9. Análise univariada densidade de incidência das IRAS em recém-nascidos de muito baixo peso ao nascer: dados dos municípios.....	45
Tabela 10. Análise multivariada densidade de incidência das IRAS em recém-nascidos de muito baixo peso ao nascer.....	47

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância em Saúde
CNES: Cadastro Nacional de estabelecimentos em Saúde
CVC: cateter venoso central
CVE: Centro de Vigilância Epidemiológica
CVU: cateter venoso umbilical
DI: densidade de incidência
IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC: intervalo de confiança
IDH: Índice de Desenvolvimento Humano
IPCS: Infecção primária de corrente sanguínea
IPCSL: Infecção primária de corrente sanguínea laboratorial
IPCSC: Infecção primária de corrente sanguínea sem confirmação
IPEA: Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada
IRAS: Infecções relacionadas à assistência em saúde
IRR: “*incidence rate ratio*”
Km: quilômetro
MBP: muito baixo peso ao nascer
NICHD: Child Health and Human Development
NHSN: National Healthcare Safety Network
ODM: Objetivos de desenvolvimento do milênio
OMS: Organização Mundial da Saúde
PAV: Pneumonia associada a ventilação mecânica
PIB: produto interno bruto
PICC: cateter central de inserção periférica
RBPN: Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais
RN: Recém-nascido
SEADE: Sistema Estadual de Análise de Dados Estatísticos
UNICEF: Fundo das nações Unidas para a infância
UTI: unidade de terapia intensiva
VM: ventilação mecânica

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO	21
1.1 INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA EM SAÚDE EM RECÉM-NASCIDOS	22
1.2 EPIDEMIOLOGIA E IMPORTÂNCIA DAS IRAS	23
1.3 MODELOS DE VIGILÂNCIA E NOTIFICAÇÃO DAS IRAS	24
1.4 PRINCIPAIS IRAS E CRITÉRIOS DE NOTIFICAÇÃO	25
2. JUSTIFICATIVA E HIPÓTESE	26
3. OBJETIVOS	28
4. METODOLOGIA	30
4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO	31
4.2 OBTENÇÃO DE DADOS E DESFECHOS DE INTERESSE	31
4.3 VARIÁVEIS DE INTERESSE	32
4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	32
5. RESULTADOS	33
5.1. Resultados referentes ao total de recém-nascidos	35
5.2 Resultados referentes aos recém-nascidos de muito baixo peso	42
5.3 Georreferenciamento dos hospitais	49
6. DISCUSSÃO	53
7. CONCLUSÕES	59
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	61

INTRODUÇÃO

1.INTRODUÇÃO

1.1 INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA EM SAÚDE EM RECÉM-NASCIDOS

A evolução no cuidado de recém-nascidos (RN) de alto risco, especialmente prematuros, de baixo peso ao nascer e aqueles portadores de mal formações congênitas, propiciou aumento significativo na sobrevida desses pacientes. No entanto, as mesmas práticas e dispositivos que são tão necessários para manter a vida desses RN tornam-se fatores de risco para o aparecimento das infecções relacionadas à assistência em saúde (IRAS), que, atualmente, são consideradas como principal causa de morte evitável nesses pacientes¹⁻⁵.

As IRAS em neonatologia abrangem 3 grandes pilares de notificação: infecções congênitas, infecções precoces de provável origem materna e aquelas de origem ambiental⁶. Cada um desses pilares apresentando etiologias, fatores de risco, agentes etiológicos e tratamento distintos. Exigem, portanto, medidas de prevenção também individualizadas.

As infecções congênitas ou transplacentárias são aquelas transmitidas ainda intraútero ou no momento do nascimento, por exemplo toxoplasmose, rubéola, herpes simples, citomegalovírus, hepatite B, sífilis, zika, Chikungunya, dengue e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana adquirida. Cada uma dessas infecções apresenta estratégia de prevenção e tratamento distintas, muitas delas ainda durante a gestação⁷.

As infecções precoces ou de provável origem materna são aquelas que ocorrem nas primeiras 48 horas de vida e estão associadas a fatores de risco maternos para infecção, por exemplo: colonização materna pelo estreptococo do grupo B sem quimioprofilaxia intraparto adequada, corioamnionite, trabalho de parto prematuro, rotura de membranas por tempo superior a 18 horas, entre outros. As principais estratégias de prevenção e manejo consistem na administração de quimioprofilaxia antibiótica para a gestante quando indicado, bem como manejo específico do RN em função do fator de risco materno⁸.

As infecções que se manifestam após 48 horas de vida são classificadas como tardias ou de provável origem ambiental, as mais frequentes em neonatos⁶. Os RN de alto risco constituem população especificamente vulnerável à aquisição de infecções hospitalares pela presença de fatores intrínsecos como prematuridade, baixo peso ao nascer, comprometimentos das barreiras naturais e imaturidade imunológica a nível celular e humoral⁹⁻¹¹. Sabe-se que a passagem transplacentária de anticorpos maternos ocorre principalmente a partir das 29 semanas de gestação, o que torna os prematuros extremos ainda mais vulneráveis. Também são relevantes as questões relacionadas à assistência neonatal, com maior necessidade de procedimentos invasivos e intervenções diagnósticas e terapêuticas, além de fatores como jejum prolongado e uso de antibioticoterapia que prejudicam a adequada colonização intestinal e formação da microbiota e nutrição parenteral prolongada¹¹⁻¹⁴. Além disso, os dispositivos invasivos como cateter central e ventilação mecânica também conferem risco à aquisição das

IRAS, sendo as principais síndromes clínicas as infecções primárias de corrente sanguínea (IPCS) associada a cateter venoso central e pneumonia associada a ventilação mecânica (PAV)¹⁰⁻¹².

1.2 EPIDEMIOLOGIA E IMPORTÂNCIA DAS IRAS

Há estimativas de que até 30% dos neonatos internados em unidades de terapia intensiva (UTI) neonatais sejam acometidos por IRAS, índices que podem ser até cinco vezes maiores quando comparados à população pediátrica (com idade superior a 28 dias de vida)¹³ e, portanto, a sepse neonatal ainda é um grande desafio para neonatologistas a nível global.

A incidência da sepse tardia varia em função de características próprias do RN, da presença de fatores de risco, de práticas assistenciais e do perfil da unidade. Estudo multicêntrico da Rede Vermont, que incluiu prematuros de muito baixo peso (MBP – peso de nascimento inferior a 1500g) e com idade gestacional entre 22 e 29 semanas, internados em 774 centros entre 2018 e 2020, mostrou incidência de sepse tardia confirmada de 8,9% na amostra geral e de 32,2% quando avaliados somente prematuros com idade gestacional menor ou igual a 23 semanas¹⁵.

Em estudo da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais (RBPN) envolvendo 8 centros universitários entre 2006 e 2008, a incidência de sepse tardia confirmada em RNMBP com idade gestacional entre 23 e 33 semanas foi de 24% e 23% de sepse clínica, com mortalidade em torno de 30%¹⁶. Outro estudo de uma década (2010-2020) da RBPN, com 18 centros, mostrou incidência de sepse tardia confirmada de 24,6% e sepse clínica 19,2%, com mortalidade em torno de 25%¹⁷.

A sepse também preocupa pelo impacto na morbimortalidade global. Segundo dados da UNICEF, as infecções ainda constituem uma das principais causas de mortalidade neonatal e são consideradas como causa prevenível¹⁸.

Entre os anos de 1990 e 2019 houve, no Brasil, significativa redução da taxa de mortalidade infantil através de medidas propostas nos Objetivos de Desenvolvimento do Milênio (ODM 4) das Nações Unidas¹⁹. A taxa de mortalidade em menores de 1 ano caiu de 47,1 para 13,3 por mil nascidos vivos no período. Concomitante à redução nas taxas gerais, houve também mudanças no perfil das causas de morte, com redução na mortalidade por desnutrição, doenças infecto parasitárias e respiratórias (principais causas relacionadas ao período pós-neonatal). Com esse declínio, atualmente 70% dos óbitos infantis ocorrem no primeiro mês de vida. Portanto, as principais causas de óbito relacionadas ao período perinatal como a prematuridade, asfixia perinatal e infecções neonatais ganharam maior importância e passaram a ser responsáveis pelo principal componente da mortalidade infantil no país. As infecções perinatais são responsáveis por, respectivamente, 10% e 25% da mortalidade neonatal precoce (até 7 dias de vida) e tardia (entre 7 e 28 dias de vida)²⁰⁻²².

Além do impacto na mortalidade de RN, as IRAS também estão associadas a morbidades que comprometem a qualidade de vida dos sobreviventes em curto e longo prazo. Prematuros sépticos apresentam maior risco de evoluir com morbidades graves (displasia broncopulmonar, hemorragia peri intraventricular, leucomalácia e retinopatia

da prematuridade) e também apresentam prejuízo no crescimento e desenvolvimento neuropsicomotor, quando comparados àqueles não sépticos²³⁻²⁵.

Como resultado do aumento na morbimortalidade, as IRAS também causam impacto negativo nos custos econômicos e sociais. Estimativas realizadas por pesquisadores nos Estados Unidos sugerem que a presença de pelo menos uma IPCS em RNMBP possa aumentar o custo ajustado de hospitalização em até \$50.000 e prolongar a internação em até 10 dias²⁶. Essa estimativa pode ser muito superior em países em desenvolvimento como o Brasil, em que as IRAS são até 9 vezes mais frequentes do que em países desenvolvidos como os Estados Unidos^{27,28}.

1.3 MODELOS DE VIGILÂNCIA E NOTIFICAÇÃO DAS IRAS

Uma etapa essencial para implementação de ações programáticas de controle de infecção em níveis nacional e estadual é o desenvolvimento de sistema de vigilância epidemiológica das IRAS. Conceitua-se vigilância epidemiológica nos termos da OMS, como “a coleta, análise e interpretação contínuas e sistemáticas dos dados relacionados à saúde necessários para o planejamento, implementação e avaliação da prática de saúde pública”²⁹. O sistema de vigilância é um dos *core 24 omponentes* (componentes essenciais) propostos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para eficácia de programas de prevenção e controle de IRAS³⁰.

Em países desenvolvidos existem algumas redes de vigilância bem consolidadas, como é o exemplo da rede alemã NEO-KISS. Estabelecida no ano de 2000 com 19 centros aumentando para 236 em 2013. Em seu estudo mais recente, a incidência de sepse associada a cateter central foi de 8,6/1000 dias de cateter central e PAV 2,7/1000 dias de ventilação mecânica (VM) entre prematuros de MBP³¹.

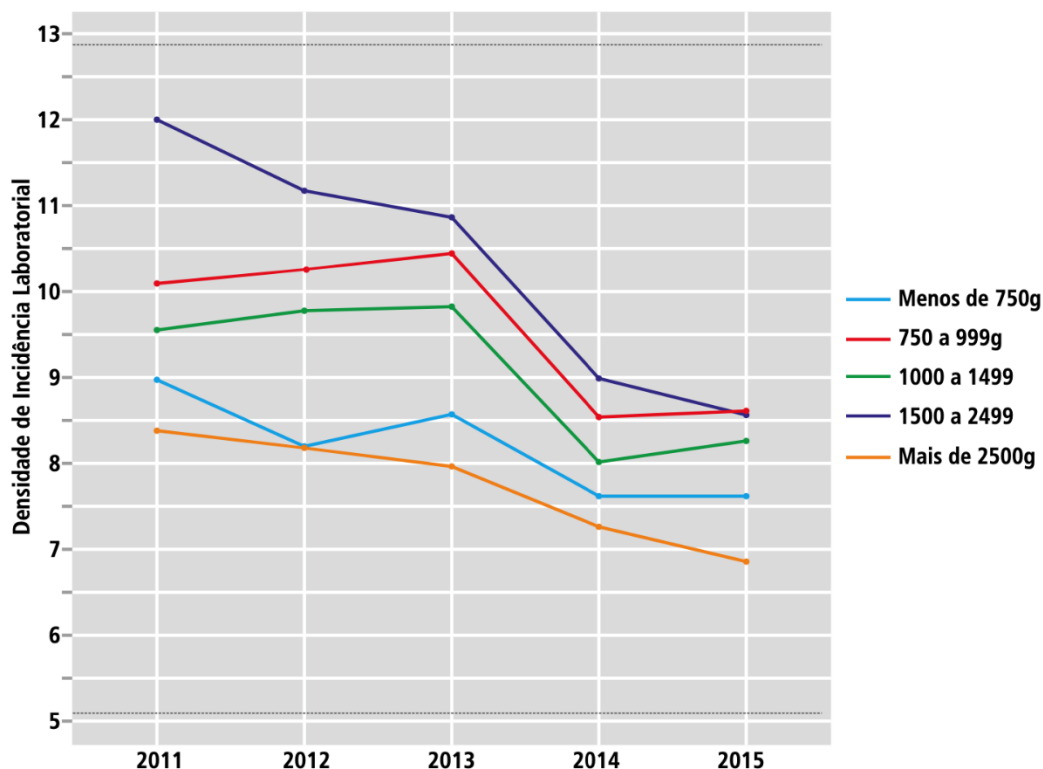
Os Estados Unidos contam também com rede de vigilância bem estabelecida para as infecções neonatais. Em 2020, entre os centros que reportaram dados ao National Healthcare Safety Network (NHSN), a taxa de IPCS relacionada a cateter foi de 0.81/1000 dias de cateter central³².

Metanálise nacional publicada em 2021 com estudos de 1995 a 2019, mostrou incidência de IPCSL de 13,1/1000 dias de cateter central e PAV 7,9/1000 dias de VM. No entanto, houve grande heterogeneidade nos estudos em relação ao grupo de pacientes avaliados (principalmente relacionado a idade gestacional) e também ao critério diagnóstico das IRAS, o que reforça a necessidade de unificar os critérios diagnósticos e também os meios de notificação para que se possa estabelecer medidas adequadas de prevenção³³.

No Brasil, o atual modelo de vigilância das IRAS em neonatologia calcula dados mensais de densidade de incidência (DI) e os expressa nos seguintes indicadores: (a) PAV por 1.000 dias de uso de ventilação mecânica (VM-dia); (b) IPCS por 1.000 dias de uso de cateter venoso central (CVC-dia) ou umbilical (CVU-dia). Para ajuste de gravidade dos pacientes, as taxas são calculadas para faixas de peso ao nascer: (a) <750g; (b) 750-999g; (c) 1000-1499g; (d) 1500-2499g; (e) 2500g ou mais⁶.

Pode-se observar, segundo dados da ANVISA³⁴, que desde a implementação desses modelos de vigilância em 2010 houve redução na DI de IPCSL em todas as faixas de peso, como pode ser observado na figura 1:

Figura 1: Densidades de incidência de infecção primária de corrente sanguínea confirmada laboratorialmente em pacientes em uso de cateter venoso central, internados em UTI neonatal. Brasil, 2011 a 2015.



Fonte: GVIMS/GGTES/ANVISA, 2016 (Boletim Informativo sobre Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde no 11, Ano VI: <http://bit.ly/2pI9gNa>).

No Estado de São Paulo há um sistema bem estabelecido de vigilância epidemiológica das IRAS, implantado em 2004 e que inclusive foi modelo para o sistema implantado em território nacional em 2013. Como consequência, houve redução gradual da incidência das IRAS^{35, 36}, porém faltam análises mais detalhadas sobre as nas taxas de incidência dessas infecções relacionadas a dispositivos em UTIs neonatais localizadas nos diversos municípios do Estado.

1.4 PRINCIPAIS IRAS E CRITÉRIOS DE NOTIFICAÇÃO

É importante que os critérios de notificação sejam bem estabelecidos para cada sítio de infecção. Abaixo são apresentados os critérios utilizados pela ANVISA para a notificação das principais IRAS de origem ambiental no período neonatal⁶.

-Infecções primárias da corrente sanguínea:

As infecções primárias da corrente sanguínea (IPCS) são as principais IRAS em neonatologia e em geral estão associadas ao uso de cateter venoso central (CVC), especialmente os cateteres umbilicais e cateter central de inserção periférica (PICC), seja por falha na técnica de inserção ou na manutenção e manipulação dos cateteres. O tempo de permanência do cateter também é fator de risco importante^{11,37,38}. Considera-se IPCS associada a CVC a ocorrência de quadro clínico e laboratorial de infecção, sem sinais de localização com início dos sintomas 2 dias após a inserção do cateter central; ou até 24 horas após a sua remoção.

Podem ser consideradas confirmadas (IPCSL: infecção primária de corrente sanguínea laboratorial ou sepse confirmada) e não confirmadas por hemocultura (IPCSC: infecção primária de corrente sanguínea sem confirmação ou sepse clínica). Portanto, os cuidados no momento da coleta e interpretação da hemocultura são fundamentais, visto que sua positividade pode ser influenciada pela técnica, momento e volume de coleta de sangue. Devem ser coletadas duas amostras de hemocultura, em sítios diferentes, com volume mínimo de 1 ml por amostra, antes do início da antibioticoterapia^{6,39,40}.

-Pneumonia associada a ventilação mecânica:

A pneumonia associada a ventilação mecânica (PAV) é a principal causa de pneumonia em neonatologia sendo a segunda causa-mais relevante de IRAS em RN. Está associada à prematuridade e baixo peso, ao tempo de ventilação mecânica prolongado, às reintubações, à técnica e frequência de aspiração traqueal e ao uso de sedoanalgesia^{11,41-43}. Considera-se PAV o aparecimento de critérios clínicos e radiológicos, bem como piora na troca gasosa em uso de ventilação mecânica por pelo menos 2 dias ou em até 1 dia após a extubação⁶.

Em relação ao critério radiológico, é importante salientar que devem ser realizados exames seriados e que, em vigência de doenças cardiopulmonares (muito comuns no período neonatal, como por exemplo displasia broncopulmonar, síndrome do desconforto respiratório, persistência do canal arterial, aspiração de mecônio ou cardiopatias congênitas) são necessários pelo menos dois exames seriados com alterações para confirmar o diagnóstico^{6,44}.

A identificação de agente etiológico através da cultura de aspirado traqueal não é um elemento obrigatório para definir critério diagnóstico epidemiológico de pneumonia no período neonatal^{6,44}.

2. JUSTIFICATIVA E HIPÓTESE

Sabe-se que a incidência das IRAS está associada ao grau de desenvolvimento de países e regiões²⁷ e modelos espaço-temporais, incluindo variáveis socioeconômicas e características dos hospitais, podem melhorar a compreensão dos determinantes de IRAS nessa população e contribuir para políticas públicas de prevenção e controle, reduzindo morbidade e mortalidade em uma população de alto risco.

A hipótese é de que tanto os fatores relacionados a hospitais quanto aqueles relacionados aos municípios em que se localizam tenham influência na incidência das IRAS no estado de São Paulo.

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

- Quantificar infecções associadas a dispositivos em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) neonatais (Unidades de Alto Risco) no Estado de São Paulo.
- Investigar a associação de fatores temporais, demográficos, socioeconômicos e características dos hospitais com a incidência dessas infecções.
- Identificar padrões espaciais e temporais na incidência de IRAS associadas a dispositivos nas UTI neonatais do Estado.

METODOLOGIA

4. METODOLOGIA

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Estudo ecológico, incluindo dados de hospitais notificantes de IRAS ao Centro de Vigilância Epidemiológica de São Paulo (CVE-SP) no período de 2009-2019, realizado após aprovação pelo comitê de ética da instituição, sob CAAE: 20419619.0.0000.5411. A opção por iniciar a coleta no ano de 2009 foi devido a maior consistência nos dados a partir desse ano; e a opção por não utilizar dados após o ano de 2019 se deu visando evitar qualquer viés que a pandemia COVID-19 pudesse ter sobre as infecções relacionadas a dispositivos.

O presente estudo é um subprojeto do projeto intitulado: Modelo ecológico espaço-temporal de preditores de infecções relacionadas à assistência à saúde em hospitais do estado de São Paulo.

4.2 OBTENÇÃO DE DADOS E DESFECHOS DE INTERESSE

Os dados de incidência de IRAS associadas a dispositivos foram obtidos junto à Divisão de Infecção Hospitalar do CVE-SP, com a colaboração de sua diretora, a Dra. Denise Brandão de Assis. O banco de dados formado identificou as unidades de pesquisa, representadas por “hospital-ano”. Foi, portanto, possível a inclusão de um mesmo hospital como unidade de pesquisa em cada ano em que ele notificou dados. Essa abordagem tem sido usada em estudos ecológicos⁴⁵.

Os desfechos de interesse foram as densidades de incidência (DI) anuais de hospitais individuais para as seguintes IRAS:

- Infecções primárias da corrente sanguínea laboratoriais associadas a cateter venoso central (IPCSL; incidência por 1.000 dias de uso de cateteres venosos centrais ou umbilicais), no total de RN e estratificadas por faixa de peso ao nascer <1500g (muito baixo peso ao nascer – MBP).
- Infecções primárias da corrente sanguínea sem confirmação associadas a cateter venoso central (IPCSC; incidência por 1.000 dias de uso de cateteres venosos centrais ou umbilicais), no total de RN e estratificadas por faixa de peso ao nascer <1500g (muito baixo peso ao nascer – MBP).
- Pneumonias associadas a ventilação mecânica (PAV; incidência por 1.000 dias de uso de ventilação), no total de RN e estratificadas por faixa de peso ao nascer <1500g (muito baixo peso ao nascer – MBP).

O critério utilizado pelos hospitais para notificação das IRAS ao CVE-SP segue os critérios da ANVISA⁶.

A caracterização dos hospitais (quanto a natureza econômica, gestão, número de leitos e grau de complexidade das utis neonatais) foi obtida em banco de dados do Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES, cnes.datasus.gov.br).

Outros dados foram obtidos de fontes em bases de domínio público: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada

(IPEA), Secretarias de Estado (Saúde, Agricultura, Educação, Meio Ambiente), Fundação SEADE e outras, quando necessário.

4.3 VARIÁVEIS DE INTERESSE

-Ano de notificação: 2009 a 2019.

-Dados dos hospitais: natureza (público, privado, filantrópico), gestão (federal, estadual, municipal, privado), leitos totais (categorizado em <50 leitos, 50-199 leitos, 200-499 leitos e >500 leitos), leitos e complexidade das UTIs neonatais.

-Dados dos municípios que sediam o hospital: população, densidade demográfica, taxa de urbanização, taxa de analfabetismo, renda per capita, Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), Índice de Gini de desigualdade de renda, Produto Interno Bruto per capita, distância da capital (categorizado em <100 km, 100-199 km, 200-299 km, 300-399 km, 400-499km, >500km), razão de mortalidade materna, taxa de mortalidade neonatal e taxa de mortalidade infantil.

4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizada análise univariada e multivariada através da regressão de Poisson inflada de zeros, utilizando STATA (Statacorp, College Station, TX). O critério utilizado como referência para a comparação das variáveis foi a relevância clínica e também a prevalência de cada categoria. Foi considerado nível de significância de 5%.

Para a seleção das variáveis a serem incluídas na análise multivariada, foi realizada uma análise de colinearidade Rô de Spearman, com significância no nível de 0,001 (2 extremidades) utilizando software SPSS versão 27 (IBM, Armonk, NY,USA).

-Geoprocessamento e mapeamento:

As coordenadas dos hospitais do Estado de São Paulo que possuíam UTIs neonatais foram adquiridas por meio do software GoogleEarthPro®, utilizando-se o sistema de coordenadas UTM com datum planimétrico SIRGAS2000, a partir dos endereços das unidades. Em seguida os dados foram importados para o software QGIS®, onde foram sobrepostos ao mapa do Estado de São Paulo, obtido à partir do site do IBGE. Foi então realizado mapa de número de leitos em pontos, classificado de acordo com o número bruto de leitos, representados pelo tamanho dos círculos.

Os mapas de densidade de Kernel para as DI PAV, IPCSL, e IPCSC, foram gerados utilizando-se o módulo HeatMap do QGIS, com os parâmetros radio fixo de 50 km, modelo quártico e escala de saída natural. Em seguida foram gerados os mapas de Kernel com a série histórica para os índices no período de 2009 à 2019.

RESULTADOS

5. RESULTADOS

Durante o período de 2009 e 2019, um total de 294 hospitais provenientes de 80 municípios notificaram dados referentes a UTIs neonatais ao CVE-SP, totalizando 2345 hospitais/ano. A tabela 1 traz as principais características dos hospitais/ano no período.

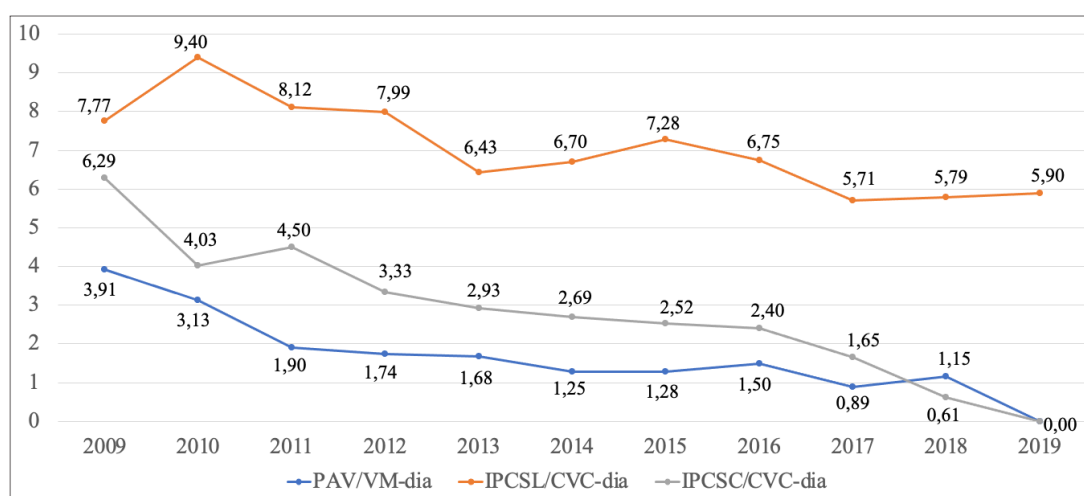
Tabela 1: Caracterização dos hospitais/ano que notificaram dados UTIs neonatais CVE-SP 2009-2019.

Característica	n	%
Gestão		
Estadual	11	0,5
Federal	474	20
Municipal	284	12,5
Privado	1577	67
Natureza		
Público	786	33
Privado	991	42
Filantrópico	586	25
Número de Leitos UTIN		
<10 leitos	1899	81
10-30 leitos	396	17
>30 leitos	50	2
Complexidade UTIN		
Nível 1	713	30
Nível 2	1289	55
Nível 3	343	15
Ano		
2009	190	8
2010	195	9
2011	201	9
2012	207	9
2013	219	9
2014	219	9
2015	218	9
2016	221	9
2017	219	9
2018	229	10
2019	227	10
Localização		
Região Metropolitana	667	28
Categoria distância Capital		
0-100 km	1522	66
101-200 km	315	13
201-300 km	94	4
301-400 km	218	9
401-500 km	98	4
>500 km	98	4

5.1. Resultados referentes ao total de recém-nascidos

Inicialmente as análises foram realizadas agrupando RN de todas as faixas de peso ao nascer. A mediana da DI das IRAS foi: PAV 1,49 (variação 0-3,91 entre os anos); IPCSL 6,82 (5,9-9,4) e IPCSC 2,47 (0-6,29). A figura 2 representa a evolução da mediana da DI das IRAS no período estudado, demonstrando tendência em redução nas taxas ao longo dos anos.

Figura 2. Evolução da mediana da densidade de incidência das IRAS 2009-2019: total de recém-nascidos



Legenda: IPCSL: infecção primária de corrente sanguínea laboratorial; IPCSC: infecção primária de corrente sanguínea sem confirmação; PAV: pneumonia associada a ventilação mecânica; CVC: cateter venosos central ou umbilical; VM: ventilação mecânica;

As tabelas 2 a 4 mostram a análise univariada da DI das IRAS no período, representando respectivamente: o ano de notificação, dados dos hospitais e dos municípios notificantes.

Tabela 2. Análise univariada densidade de incidência das IRAS total de recém-nascidos: ano de notificação.

Variáveis	IPCSL/CVC-dia			IPCSC/CVC-dia			PAV/VM-dia		
	IRR	p	IC 95%	IRR	p	IC 95%	IRR	p	IC 95%
Ano	0,96	<0,001	0,95-0,96	0,91	<0,001	0,90-0,91	0,90	<0,001	0,89-0,91
Ano									
2009	-	-	-	-	-	-	-	-	-
(referência)									
2010	1,02	0,46	0,96-1,09	0,75	<0,001	0,70-0,81	0,86	0,005	0,78-0,96
2011	0,96	0,21	0,91-1,02	0,76	<0,001	0,71-0,82	0,66	0,001	0,59-0,73
2012	0,91	0,001	0,85-0,96	0,89	<0,001	0,83-0,95	0,57	<0,001	0,51-0,63
2013	0,79	<0,001	0,74-0,84	0,58	<0,001	0,54-0,62	0,49	<0,001	0,44-0,55
2014	0,69	<0,001	0,65-0,73	0,62	<0,001	0,58-0,66	0,51	<0,001	0,46-0,57
2015	0,76	<0,001	0,72-0,81	0,48	<0,001	0,44-0,51	0,49	<0,001	0,44-0,54
2016	0,80	<0,001	0,75-0,85	0,53	<0,001	0,49-0,57	0,44	<0,001	0,39-0,49
2017	0,65	<0,001	0,61-0,69	0,48	<0,001	0,44-0,52	0,41	<0,001	0,36-0,46
2018	0,68	<0,001	0,64-0,72	0,38	<0,001	0,35-0,41	0,39	<0,001	0,35-0,44
2019	0,68	<0,001	0,64-0,72	0,33	<0,001	0,31-0,36	0,33	<0,001	0,29-0,38

Legenda: IPCSL: infecção primária de corrente sanguínea laboratorial; IPCSC: infecção primária de corrente sanguínea sem confirmação; PAV: pneumonia associada a ventilação mecânica; CVC: cateter venosos central ou umbilical; VM: ventilação mecânica; IRR: “*incidence rate ratio*”; IC 95%: intervalo de confiança 95%.

O ano de notificação foi analisado tanto como variável contínua quanto como variável “*dummy*”, tendo como base de comparação o primeiro ano do período. Observa-se uma redução na DI ao longo do tempo para quase todos os anos estudados.

Tabela 3. Análise univariada densidade de incidência das IRAS total de recém-nascido: dados dos hospitais.

Variáveis	IPCSL/CVC-dia			IPCSC/CVC-dia			PAV/VM-dia		
	IRR	<i>p</i>	IC 95%	IRR	<i>p</i>	IC 95%	IRR	<i>p</i>	IC 95%
Gestão									
Estadual (referência)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Federal	0,83	0,01	0,73-0,96	0,30	<0,001	0,22-0,40	0,30	<0,001	0,18-0,50
Municipal	1,06	0,002	1,02-1,11	0,95	0,57	0,90-1,01	0,86	0,001	0,79-0,94
Privado	0,75	<0,001	0,73-0,77	0,86	<0,001	0,83-0,89	1,13	<0,001	1,06-1,20
Categoria									
Numero Leitos									
50-199 leitos (referência)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<50 leitos	0,85	0,003	0,76-0,95	1,24	<0,001	1,11-1,38	1,49	<0,001	1,25-1,78
200-499 leitos	1,01	0,35	0,98-1,03	0,93	<0,001	0,90-0,96	0,86	<0,001	0,81-0,90
>500 leitos	1,03	0,23	0,98-1,08	1,08	0,01	1,02-1,15	0,70	<0,001	0,63-0,78
Natureza									
Público (referência)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Privado	0,67	<0,001	0,65-0,69	0,69	<0,001	0,69-0,75	1,04	0,28	0,97-1,10
Filantropico	0,84	<0,001	0,81-0,86	1,15	<0,001	1,06-1,16	1,41	<0,001	1,33-1,50
Complexidade									
UTIN									
Nível 2 (referência)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nível 1	0,84	<0,001	0,81-0,87	0,82	<0,001	0,78-0,85	0,90	0,002	0,84-0,96
Nível 3	0,86	<0,001	0,84-0,89	0,61	<0,001	0,58-0,64	0,79	<0,001	0,74-0,84

Legenda: IPCSL: infecção primária de corrente sanguínea laboratorial; IPCSC: infecção primária de corrente sanguínea sem confirmação; PAV: pneumonia associada a ventilação mecânica; CVC: cateter venoso central ou umbilical; VM: ventilação mecânica; IRR: “incidence rate ratio”; IC 95%: intervalo de confiança 95%; UTIN: unidade de terapia intensiva neonatal.

Em relação à gestão, os hospitais foram categorizados em estaduais, municipais, federais e privados, sendo a base de comparação os hospitais estaduais. Os hospitais federais apresentaram menores DI nas IRAS analisadas. Os hospitais municipais apresentaram maiores DI IPCSL e menores DI PAV. Por fim, quanto aos hospitais privados, apresentaram menor DI IPCSL e IPCSC e maior DI PAV.

O número de leitos também foi categorizado e avaliado como variável “dummy”, tendo como base de comparação a categoria mais frequente (de 50-199 leitos). Os hospitais de menor porte (<50 leitos) apresentaram menor DI IPCSL e maior DI IPCSC e PAV. Os hospitais entre 200-499 leitos apresentaram menor DI IPCSC e PAV. Já os hospitais de maior porte (>500 leitos) apresentaram maior DI IPCSC e menor DI PAV.

Em relação à natureza, os hospitais foram categorizados em público, privado e filantropico, sendo a base de comparação os hospitais públicos. Os hospitais privados apresentaram menor DI IPCSL e IPCSC. Já os hospitais filantropicos apresentaram menor DI IPCSL e maior DI IPCSC e PAV.

As UTIs neonatais foram categorizadas de acordo com sua complexidade em níveis de 1 a 3, sendo a base de comparação as UTIs de nível 2 (intermediário). Tanto as UTIs de nível 1 (menor complexidade) quanto as de nível 3 (maior complexidade) apresentaram menor DI IRAS em relação às UTIs nível 2.

Tabela 4. Análise univariada densidade de incidência das IRAS total de recém-nascidos: dados dos municípios.

Variáveis	IPCSL/CVC-dia			IPCSC/CVC-dia			PAV/VM-dia		
	IRR	<i>p</i>	IC 95%	IRR	<i>p</i>	IC 95%	IRR	<i>p</i>	IC 95%
Habitantes/100 mil	0,99	<0,001	0,98-0,99	0,99	0,004	0,98-0,99	0,99	<0,001	0,98-0,99
PIB/1000	1,01	<0,001	1,01-1,02	0,99	<0,001	0,99-0,99	0,98	<0,001	0,97-0,98
Taxa de urbanização	1,01	<0,001	1,01-1,02	1,01	0,66	0,99-1,01	0,95	<0,001	0,94-0,95
Densidade demográfica	1,01	<0,001	1,01-1,02	1,01	0,25	0,99-1,01	0,93	<0,001	0,92-0,93
Taxa de analfabetismo	0,99	0,44	0,98-1,01	1,05	<0,001	1,04-1,07	1,27	<0,001	1,24-1,29
IDHM	0,98	<0,001	0,98-0,99	0,97	<0,001	0,96-0,97	0,94	<0,001	0,93-0,94
Índice GINI	0,99	0,54	0,99-1,01	0,99	0,001	0,98-0,99	0,98	<0,001	0,97-0,98
Razão de Mortalidade Materna	1,01	0,002	1,01-1,02	0,99	<0,001	0,98-0,99	1,01	0,62	0,99-1,01
Taxa de Mortalidade Neonatal	1,06	<0,001	1,05-1,06	1,03	<0,001	1,02-1,04	1,09	<0,001	1,08-1,11
Taxa de Mortalidade Infantil	1,05	<0,001	1,05-1,06	1,03	<0,001	1,02-1,04	1,07	<0,001	1,06-1,08
Distância/100km	0,95	<0,001	0,94-0,95	1,03	<0,001	1,02-1,05	1,17	<0,001	1,15-1,19
Categoria distância Capital									
0-100 km (referência)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
101-200 km	1,03	0,09	0,99-1,08	1,08	0,003	1,03-1,14	1,40	<0,001	1,29-1,53
201-300 km	0,83	<0,001	0,77-0,90	0,41	<0,001	0,36-0,48	2,88	<0,001	2,60-3,19
301-400 km	0,83	<0,001	0,79-0,88	0,76	<0,001	0,71-0,82	1,68	<0,001	1,55-1,82
401-500 km	0,90	0,01	0,84-0,97	1,51	<0,001	1,40-1,63	1,28	0,001	1,11-1,48
>500 km	0,66	<0,001	0,61-0,71	1,56	<0,001	1,46-1,67	2,10	<0,001	1,87-2,36

Legenda: IPCSL: infecção primária de corrente sanguínea laboratorial; IPCSC: infecção primária de corrente sanguínea sem confirmação; PAV: pneumonia associada a ventilação mecânica; CVC: cateter venosos central ou umbilical; VM: ventilação mecânica; IRR: “*incidence rate ratio*”; IC 95%: intervalo de confiança 95%; PIB: produto interno bruto; IDHM: índice de desenvolvimento humano municipal; km: quilômetros.

Em relação aos dados sociodemográficos, municípios com maior número de habitantes foram associados a menor DI IRAS, maior PIB foi associado a maior DI IPCSL e menor DI IPCSC e PAV, e maior IDHM foi associado a menor DI IRAS.

Maiores taxas municipais de mortalidade infantil e neonatal foram associadas a maior DI das IRAS.

A distância da capital foi avaliada tanto como variável contínua quanto como variável “*dummy*”, considerando a distância de 0-100km como base de comparação. Foi observado que as cidades mais distantes da capital apresentaram menores DI IPCSL e maiores DI IPCSC e PAV.

Após a análise de colinearidade para as variáveis municipais (tabela 5), foram selecionadas aquelas mais relevantes para constituir o modelo de análise multivariada (tabela 6). Foi optado por incluir no modelo as variáveis ano e distância da capital somente como variável “*dummy*”, para que pudesse ser avaliado mais detalhadamente o comportamento em cada uma das categorias.

Tabela 5: Análise de colinearidade Rô de Spearmann para as variáveis municipais.

Variável		IDH	PIB	TU	DD	TA	GINI	RMM	TMI	TMN
IDH	Coefficiente correlação	1	0,618*	0,177*	0,281*	-0,774*	0,504*	-0,098*	-0,275*	-0,259*
	Sign.		0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
PIB	Coefficiente correlação	0,618*	1	0,333*	0,524*	-0,599*	-0,588*	-0,096*	-0,147*	-0,181*
	Sign.	0,000		0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
TU	Coefficiente correlação	0,177*	0,333*	1	0,664*	-0,225*	0,181*	-	-	-
	Sign.	0,000	0,000		0,000	0,000	0,000			
DD	Coefficiente correlação	0,281*	0,524*	0,664*	1	-0,304*	0,569*	-	-	-
	Sign.	0,000	0,000	0,000		0,000	0,000			
TA	Coefficiente correlação	-0,774*	-0,599*	-0,225*	-0,304*	1	-0,371*	-	-	-
	Sign.	0,000	0,000	0,000	0,000		0,000			
GINI	Coefficiente correlação	0,504*	0,568*	0,181*	0,569*	-0,371*	1	0,018*	-0,013*	-0,105*
	Sign.	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000		0,381	0,541	0
RMM	Coefficiente correlação	-0,098*	-0,096*	-	-	-	0,018*	1	0,153*	0,104*
	Sign.	0,000	0,000				0,381		0,000	0,000
TMI	Coefficiente correlação	-0,275*	0,147*	-	-	-	-0,013*	0,153*	1	0,891*
	Sign.	0,000	0,000				0,000	0,000		0,000
TMN	Coefficiente correlação	-0,259*	-0,181*	-	-	-	-0,105*	0,104*	0,891*	1
	Sign.	0,000	0,000				0,000	0,000	0,000	

Legenda: * a correlação é significativa em duas extremidades. IDH: índice de desenvolvimento humano. PIB: produto interno bruto. TU: taxa de urbanização. DD: densidade demográfica. TA: taxa de analfabetismo. RMM: razão de mortalidade materna. TMI: taxa de mortalidade infantil. TMN: taxa de mortalidade neonatal.

Tabela 6. Análise multivariada densidade de incidência das IRAS: total de recém-nascidos.

Variáveis	IPCSL/CVC-dia			IPCSC/CVC-dia			PAV/VM-dia		
	IRR	p	IC 95%	IRR	p	IC 95%	IRR	p	IC 95%
IDHM	1,02	<0,001	1,02-1,03	1,01	0,001	1,01-1,02	0,98	0,002	0,97-0,99
Taxa de Mortalidade Neonatal	1,06	<0,001	1,05-1,07	1,01	0,75	0,99-1,01	1,04	<0,001	1,03-1,06
Categoria distância capital									
0-100 km (referência)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
101-200 km	1,06	0,004	1,02-1,11	1,02	0,51	0,97-1,07	1,28	<0,001	1,18-1,40
201-300 km	0,76	<0,001	0,70-0,82	0,42	<0,001	0,36-0,48	2,71	<0,001	2,43-3,01
301-400 km	0,94	0,002	0,89-0,99	0,85	<0,001	0,79-0,91	1,71	<0,001	1,57-1,86
401-500 km	0,88	0,003	0,81-0,95	1,38	<0,001	1,28-1,49	1,14	0,06	0,99-1,32
>500 km	0,61	<0,001	0,56-0,66	1,27	<0,001	1,18-1,36	1,68	<0,001	1,49-1,90
Ano									
2009 (referência)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2010	0,89	0,001	0,83-0,96	0,69	<0,001	0,63-0,75	1,03	0,59	0,91-1,17
2011	0,85	<0,001	0,79-0,91	0,70	<0,001	0,64-0,76	0,77	<0,001	0,67-0,87
2012	0,77	<0,001	0,72-0,83	0,78	<0,001	0,72-0,85	0,62	<0,001	0,54-0,71
2013	0,71	<0,001	0,66-0,76	0,53	<0,001	0,49-0,58	0,58	<0,001	0,50-0,66
2014	0,61	<0,001	0,57-0,66	0,56	<0,001	0,51-0,61	0,59	<0,001	0,52-0,68
2015	0,69	<0,001	0,65-0,74	0,43	<0,001	0,40-0,47	0,58	<0,001	0,51-0,66
2016	0,74	<0,001	0,69-0,79	0,48	<0,001	0,44-0,53	0,53	<0,001	0,46-0,60
2017	0,60	<0,001	0,56-0,64	0,45	<0,001	0,41-0,49	0,49	<0,001	0,43-0,56
2018	0,63	<0,001	0,59-0,68	0,35	<0,001	0,32-0,39	0,46	<0,001	0,40-0,53
2019	0,62	<0,001	0,57-0,66	0,31	<0,001	0,28-0,34	0,38	<0,001	0,33-0,44
Natureza									
Público (referência)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Privado	0,63	<0,001	0,61-0,65	0,63	<0,001	0,59-0,66	1,02	0,53	0,95-1,10
Filantrópico	0,86	<0,001	0,83-0,89	1,09	<0,001	1,04-1,13	1,26	<0,001	1,18-1,35
Complexidade UTIN									
Nível 2 (referência)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nível 1	1,05	0,02	1,01-1,09	1,13	<0,001	1,07-1,19	0,99	0,953	0,92-1,08
Nível 3	0,83	<0,001	0,80-0,86	0,64	<0,001	0,61-0,67	0,77	<0,001	0,72-0,83

Legenda: IPCSL: infecção primária de corrente sanguínea laboratorial; IPCSC: infecção primária de corrente sanguínea sem confirmação; PAV: pneumonia associada a ventilação mecânica; CVC: cateter venoso central ou umbilical; VM: ventilação mecânica; IRR: “incidence rate ratio”; IC 95%: intervalo de confiança 95%; IDHM: índice de desenvolvimento humano municipal, km: quilômetros; UTIN: unidade de terapia intensiva neonatal.

Municípios com maior IDH foram associados a maior DI IPCS e menor PAV. Maiores taxas municipais de mortalidade neonatal foram associadas a maior DI IPCSL e PAV. Ambos achados diferiram em relação à análise univariada.

Em relação à distância da capital, foi observado novamente que as cidades mais distantes da capital apresentaram menores DI IPCSL e maiores DI IPCSC e PAV.

Assim como na análise univariada, a DI IRAS diminuiu ao longo do tempo, na grande maioria dos anos avaliados.

Comparado com os hospitais públicos, os hospitais privados apresentaram menor DI IPCS enquanto os filantrópicos apresentaram menor DI IPCSL e maior DI IPCSC e PAV.

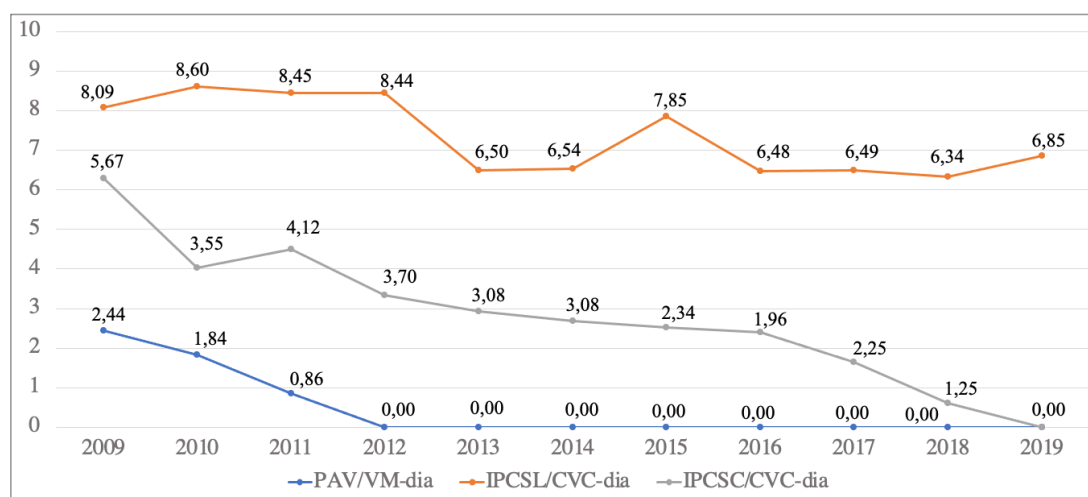
Quando avaliado o grau de complexidade das UTIs neonatais foi observado que as unidades nível 3 apresentaram menor DI IRAS e as unidades nível 1 apresentaram maior DI IPCS quando comparadas às unidades nível 2.

Foi realizado outro modelo de análise multivariada substituindo a mortalidade neonatal pela mortalidade infantil (variáveis que são colineares entre si, porém ambas com significância). Foi mantida a significância estatística em relação às IPCSL (IRR 1,05 $p < 0,001$ IC 95% 1,04-1,06) e PAV (IRR 1,05 $p < 0,001$ IC 95% 1,04-1,06) e não houve significância em relação às IPCSC (IRR 1,01 $p > 0,82$ 95% 0,99-1,01).

5.2 Resultados referentes aos recém-nascidos de muito baixo peso

Num segundo momento, foram realizadas as mesmas análises, porém selecionando somente o subgrupo dos RNMBP. A mediana das DI para esse grupo de pacientes foi: PAV 0 (variação entre os anos 0-2,44), IPCSL 7,05 (6,34-8,60) e IPCSC 2,05 (0-5,67). A figura 3 representa a evolução da mediana da DI das IRAS no período estudado, também com aparente redução nas taxas.

Figura 3. Evolução da mediana da densidade de incidência das IRAS 2009-2019: recém-nascidos de muito baixo peso.



Legenda: IPCSL: infecção primária de corrente sanguínea laboratorial; IPCSC: infecção primária de corrente sanguínea sem confirmação; PAV: pneumonia associada a ventilação mecânica; CVC: cateter venosos central ou umbilical; VM: ventilação mecânica.

As tabelas 7 a 9 contém a análise univariada da densidade de incidência das IRAS no período, representando respectivamente: o ano de notificação, dados dos hospitais e dos municípios notificantes em RN MBP.

Tabela 7. Análise univariada densidade de incidência das IRAS em recém-nascidos de muito baixo peso ao nascer: ano de notificação.

Variáveis	IPCSL/CVC-dia			IPCSC/CVC-dia			PAV/VM-dia		
	IRR	<i>p</i>	IC 95%	IRR	<i>p</i>	IC 95%	IRR	<i>p</i>	IC 95%
Ano	0,96	<0,001	0,96-0,97	0,91	<0,001	0,90-0,92	0,91	<0,001	0,90-0,92
Ano									
2009	-	-	-	-	-	-	-	-	-
(referência)									
2010	1,01	0,75	0,93-1,10	0,75	<0,001	0,68-0,83	0,84	0,012	0,73-0,96
2011	0,95	0,21	0,87-1,03	0,79	<0,001	0,72-0,87	0,69	<0,001	0,60-0,80
2012	0,93	0,08	0,86-1,01	1,09	0,049	1,01-1,09	0,60	<0,001	0,52-0,70
2013	0,80	<0,001	0,74-0,87	0,62	<0,001	0,56-0,69	0,53	<0,001	0,45-0,61
2014	0,70	<0,001	0,64-0,76	0,65	<0,001	0,59-0,72	0,57	<0,001	0,50-0,66
2015	0,78	<0,001	0,72-0,85	0,51	<0,001	0,46-0,56	0,53	<0,001	0,46-0,61
2016	0,83	<0,001	0,77-0,90	0,56	<0,001	0,50-0,61	0,48	<0,001	0,41-0,56
2017	0,72	<0,001	0,67-0,79	0,50	<0,001	0,45-0,55	0,45	<0,001	0,39-0,53
2018	0,76	<0,001	0,70-0,82	0,39	<0,001	0,35-0,43	0,42	<0,001	0,36-0,50
2019	0,72	<0,001	0,67-0,79	0,38	<0,001	0,34-0,43	0,37	<0,001	0,32-0,44

Legenda: IPCSL: infecção primária de corrente sanguínea laboratorial; IPCSC: infecção primária de corrente sanguínea sem confirmação; PAV: pneumonia associada a ventilação mecânica; CVC: cateter venoso central ou umbilical; VM: ventilação mecânica; IRR: “incidence rate ratio”; IC 95%: intervalo de confiança 95%.

À semelhança do que ocorreu na análise de todos os RN, também se observou redução na DI de IRAS nos RN de MBP ao longo do tempo para quase todos os anos estudados.

Tabela 8. Análise univariada densidade de incidência das IRAS em recém-nascidos de muito baixo peso ao nascer: dados dos hospitais.

Variáveis	IPCSL/CVC-dia			IPCSC/CVC-dia			PAV/VM-dia		
	IRR	<i>p</i>	IC 95%	IRR	<i>p</i>	IC 95%	IRR	<i>p</i>	IC 95%
Gestão									
Estadual (referência)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Federal	0,80	0,03	0,65-0,98	0,26	<0,001	0,17-0,41	0,21	0,001	0,09-0,51
Municipal	1,06	0,02	1,01-1,12	0,90	0,004	0,84-0,97	0,97	0,56	0,86-1,08
Privado	0,75	<0,001	0,73-0,78	0,80	<0,001	0,76-0,84	1,15	0,001	1,06-1,24
Categoria									
Numero Leitos									
50-199 leitos (referência)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<50 leitos	0,78	0,001	0,66-0,90	1,27	0,003	1,09-1,48	1,39	0,007	1,10-1,77
200-499 leitos	0,95	0,01	0,91-0,98	0,96	0,08	0,92-1,01	0,86	<0,001	0,81-0,93
>500 leitos	1,03	0,29	0,97-1,11	1,32	<0,001	1,22-1,42	0,66	<0,001	0,57-0,77
Natureza									
Público (referência)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Privado	0,70	<0,001	0,67-0,73	0,65	<0,001	0,62-0,69	1,03	0,48	0,95-1,12
Filantrópico	0,80	<0,001	0,76-0,83	1,09	0,001	1,04-1,14	1,36	<0,001	1,26-1,48
Complexidade									
UTIN									
Nível 2 (referência)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nível 1	0,91	<0,001	0,87-0,95	0,92	0,002	0,87-0,97	0,82	<0,001	0,75-0,89
Nível 3	0,88	<0,001	0,85-0,92	0,60	<0,001	0,57-0,65	0,72	<0,001	0,66-0,79

Legenda: IPCSL: infecção primária de corrente sanguínea laboratorial; IPCSC: infecção primária de corrente sanguínea sem confirmação; PAV: pneumonia associada a ventilação mecânica; CVC: cateter venosos central ou umbilical; VM: ventilação mecânica; IRR: “incidence rate ratio”; IC 95%: intervalo de confiança 95%; UTIN: unidade de terapia intensiva neonatal.

De semelhante modo à população total de RN, em relação à gestão, os hospitais federais também apresentaram menores DI nas IRAS analisadas. Já os hospitais municipais apresentaram maiores DI IPCSL, menores DI IPCSC. Por fim, quanto aos hospitais privados, apresentaram menor DI IPCSL e IPCSC e maior DI PAV.

Nos hospitais com menos de 50 leitos os resultados foram semelhantes aos encontrados para todos os RN, ou seja, apresentaram menor DI IPCSL e maior DI IPCSC e PAV. Entre 200-499 leitos houve menor DI IPCSL e PAV. Já os hospitais com mais de 500 leitos também apresentaram maior DI IPCSC, menor DI PAV.

Os hospitais privados apresentaram menor DI IPCSL e IPCSC e os hospitais filantrópicos apresentaram resultados semelhantes aos encontrados na amostra total de RN, ou seja, menor DI IPCSL e maior DI IPCSC e PAV.

Em relação ao grau de complexidade das unidades neonatais, tanto as UTIs de nível 1 quanto as de nível 3 apresentaram menor DI IRAS em relação às UTIs nível 2.

Tabela 9. Análise univariada densidade de incidência das IRAS em recém-nascidos de muito baixo peso ao nascer: dados dos municípios.

Variáveis	IPCSL/CVC-dia			IPCSC/CVC-dia			PAV/VM-dia		
	IRR	<i>p</i>	IC 95%	IRR	<i>p</i>	IC 95%	IRR	<i>p</i>	IC 95%
Habitantes /100mil	0,99	0,99	0,99-1,01	1,01	0,29	0,99-1,01	0,99	<0,001	0,98-0,99
PIB/1000	1,01	<0,001	1,01-1,02	0,99	<0,001	0,99-0,99	0,98	<0,001	0,98-0,99
Taxa de urbanização	1,01	0,02	1,01-1,02	1,01	0,29	0,99-1,01	0,95	<0,001	0,94-0,95
Densidade demográfica	1,01	<0,001	1,01-1,02	1,01	0,004	1,01-1,02	0,92	<0,001	0,91-0,93
Taxa de analfabetismo	0,98	0,02	0,96-0,99	1,03	0,01	1,01-1,05	1,25	<0,001	1,22-1,29
IDHM	0,99	0,02	0,98-0,99	0,98	<0,001	0,97-0,98	0,94	<0,001	0,93-0,95
Índice GINI	1,01	0,01	1,01-1,02	1,01	0,75	0,99-1,01	0,98	<0,001	0,97-0,98
Razão de Mortalidade Materna	1,01	0,02	1,01-1,02	0,99	<0,001	0,99-0,99	1,01	0,03	1,01-1,02
Taxa de Mortalidade Neonatal	1,04	<0,001	1,04-1,06	1,02	<0,001	1,01-1,04	1,08	<0,001	1,07-1,10
Taxa de Mortalidade Infantil	1,04	<0,001	1,03-1,05	1,02	<0,001	1,01-1,03	1,07	<0,001	1,05-1,08
Distância/ 100km	0,94	<0,001	0,93-0,96	1,04	<0,001	1,02-1,05	1,17	<0,001	1,15-1,20
Categoria distância Capital									
0-100 km	-	-	-	-	-	-	-	-	-
(referência)									
101-200 km	1,01	0,85	0,95-1,06	1,02	0,54	0,95-1,10	1,45	<0,001	1,30-1,62
201-300 km	0,88	0,01	0,80-0,97	0,37	<0,001	0,31-0,45	3,02	<0,001	2,64-3,44
301-400 km	0,81	<0,001	0,76-0,87	0,76	<0,001	0,70-0,84	1,63	<0,001	1,46-1,81
401-500 km	0,90	0,03	0,81-0,99	1,51	<0,001	1,37-1,67	1,26	0,02	1,02-1,52
>500 km	0,68	<0,001	0,62-0,76	1,63	<0,001	1,49-1,78	2,25	<0,001	1,94-2,62

Legenda: IPCSL: infecção primária de corrente sanguínea laboratorial; IPCSC: infecção primária de corrente sanguínea sem confirmação; PAV: pneumonia associada a ventilação mecânica; CVC: cateter venosos central ou umbilical; VM: ventilação mecânica; IRR: “*incidence rate ratio*”; IC 95%: intervalo de confiança 95%; PIB: produto interno bruto; IDHM: índice de desenvolvimento humano municipal; km: quilômetros.

Em relação aos dados sociodemográficos, municípios com maior número de habitantes foram associados a menor DI PAV, maior PIB foi associado a menor DI IPCSL e menor DI IPCSC e PAV, e maior IDHM foi associado a menor DI IRAS,

À semelhança do que foi observado para a amostra total dos RN, maiores taxas municipais de mortalidade infantil e neonatal foram associadas a maior DI das IRAS, nos RN de MPB.

Também se observou que as cidades mais distantes da capital apresentaram menores DI IPCSL e maiores DI IPCSC e PAV.

Tabela 10. Análise multivariada densidade de incidência das IRAS em recém-nascidos de muito baixo peso ao nascer.

Variáveis	IPCSL/CVC-dia			IPCSC/CVC-dia			PAV/VM-dia		
	IRR	<i>p</i>	IC 95%	IRR	<i>p</i>	IC 95%	IRR	<i>p</i>	IC 95%
IDHM	1,03	<0,001	1,02-1,04	1,02	0,001	1,01-1,03	0,98	0,02	0,97-0,99
Taxa de Mortalidade Neonatal	1,06	<0,001	1,05-1,07	1,01	0,96	0,99-1,01	1,04	<0,001	1,02-1,05
Categoria distância capital									
0-100 km (referência)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
101-200 km	1,06	0,03	1,01-1,12	0,99	0,90	0,92-1,07	1,35	<0,001	1,21-1,51
201-300 km	0,82	<0,001	0,74-0,91	0,38	<0,001	0,31-0,46	2,88	<0,001	2,44-3,21
301-400 km	0,94	0,10	0,88-1,01	0,90	0,04	0,82-0,99	1,71	<0,001	1,41-1,76
401-500 km	0,89	0,03	0,81-0,99	1,42	<0,001	1,29-1,58	1,13	0,20	0,94-1,37
>500 km	0,66	<0,001	0,59-0,73	1,38	<0,001	1,26-1,51	1,76	<0,001	1,64-2,25
Ano									
2009 (referência)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2010	0,83	<0,001	0,76-0,92	0,63	<0,001	0,56-0,71	1,01	0,98	0,84-1,19
2011	0,78	<0,001	0,71-0,87	0,66	<0,001	0,59-0,74	0,79	0,01	0,66-0,95
2012	0,74	<0,001	0,67-0,81	0,85	0,004	0,76-0,95	0,65	<0,001	0,54-0,78
2013	0,68	<0,001	0,62-0,75	0,53	<0,001	0,47-0,60	0,61	<0,001	0,51-0,73
2014	0,59	<0,001	0,53-0,65	0,55	<0,001	0,49-0,61	0,66	<0,001	0,55-0,78
2015	0,67	<0,001	0,61-0,74	0,43	<0,001	0,38-0,48	0,63	<0,001	0,52-0,75
2016	0,72	<0,001	0,65-0,79	0,47	<0,001	0,42-0,53	0,57	<0,001	0,47-0,68
2017	0,62	<0,001	0,57-0,69	0,43	<0,001	0,38-0,49	0,52	<0,001	0,44-0,63
2018	0,66	<0,001	0,60-0,73	0,34	<0,001	0,30-0,39	0,49	<0,001	0,41-0,60
2019	0,62	<0,001	0,56-0,68	0,33	<0,001	0,29-0,37	0,42	<0,001	0,35-0,52
Natureza									
Público (referência)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Privado	0,64	<0,001	0,60-0,67	0,52	<0,001	0,49-0,56	1,08	0,09	0,98-1,20
Filantrópico	0,83	<0,001	0,79-0,87	1,02	0,33	0,97-1,08	1,23	<0,001	1,12-1,34
Complexidade UTIN									
Nível 2 (referência)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nível 1	1,11	<0,001	1,06-1,18	1,36	<0,001	1,27-1,46	0,87	0,01	0,77-0,97
Nível 3	0,87	<0,001	0,83-0,91	0,65	<0,001	0,61-0,69	0,70	<0,001	0,64-0,77

Legenda: IPCSL: infecção primária de corrente sanguínea laboratorial; IPCSC: infecção primária de corrente sanguínea sem confirmação; PAV: pneumonia associada a ventilação mecânica; CVC: cateter venoso central ou umbilical; VM: ventilação mecânica; IRR: “incidence rate ratio”; IC 95%: intervalo de confiança 95%; IDHM: índice de desenvolvimento humano municipal, km: quilômetros; UTIN: unidade de terapia intensiva neonatal.

Na análise multivariada realizada para o subgrupo de prematuros MBP (tabela 10), observou-se que municípios com maior IDH foram associados a maior DI IPCSL e IPCSC e menor DI PAV. Maiores taxas municipais de mortalidade neonatal foram associadas a maior DI IPCSL e PAV. Ambos achados diferiram em relação à análise univariada.

Em relação à distância da capital, foi observado novamente que as cidades mais distantes da capital apresentaram menores DI IPCSL e maiores DI IPCSC e PAV.

Assim como na análise univariada, houve diminuição da DI IRAS ao longo do tempo, para a grande maioria dos anos avaliados.

Comparado com os hospitais públicos, os privados apresentaram menor DI IPCSL e IPCSC e maior DI PAV e os filantrópicos apresentaram menor DI IPCSL e maior DI PAV.

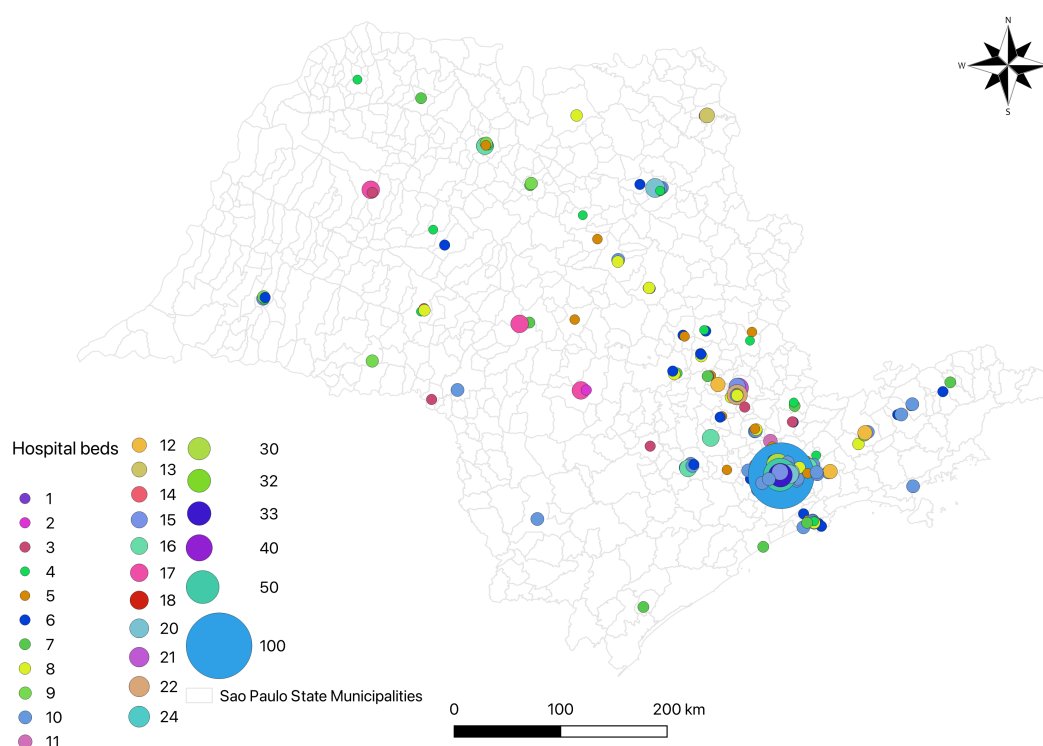
Quando avaliado o grau de complexidade das UTIs neonatais foi observado que as unidades nível 3 apresentaram menor DI IRAS e as unidades nível 1 apresentaram maior DI IPCS e menor DI PAV quando comparadas às unidades nível 2.

Ao substituir a mortalidade neonatal pela mortalidade infantil no modelo, foi mantida a significância estatística em relação às IPCSL (IRR 1,05 $p < 0,001$ IC 95% 1,04-1,06) e PAV (IRR 1,04 $p < 0,001$ IC 95% 1,03-1,06) e não houve significância em relação às IPCSC (IRR 0,99 $p > 0,21$ 95% 0,98-1,01).

5.3 -Georreferenciamento dos hospitais:

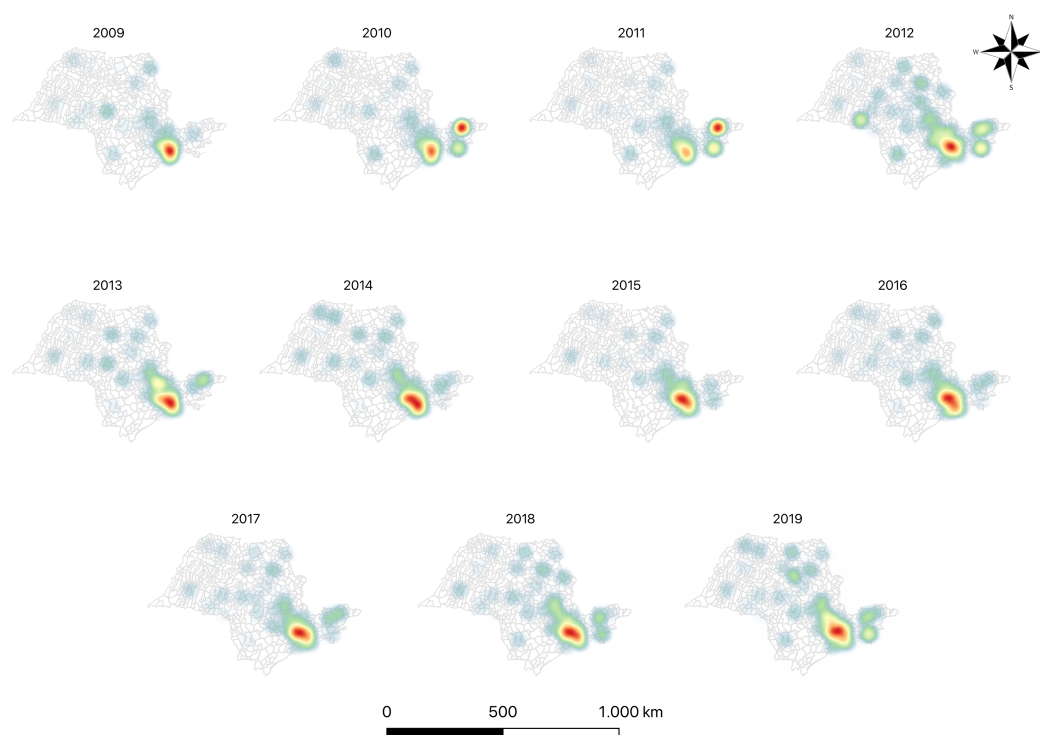
Após a realização de geoprocessamento descrito na metodologia, foi possível construir mapa com a distribuição do número de leitos de UTI neonatal no estado (figura 4), representados pelo tamanho dos círculos. Observa-se grande concentração de leitos na região metropolitana, com distribuição irregular no restante do estado.

Figura 4: Distribuição do número absoluto de leitos de UTIN de hospitais notificantes ao CVE pelo Estado de São Paulo.



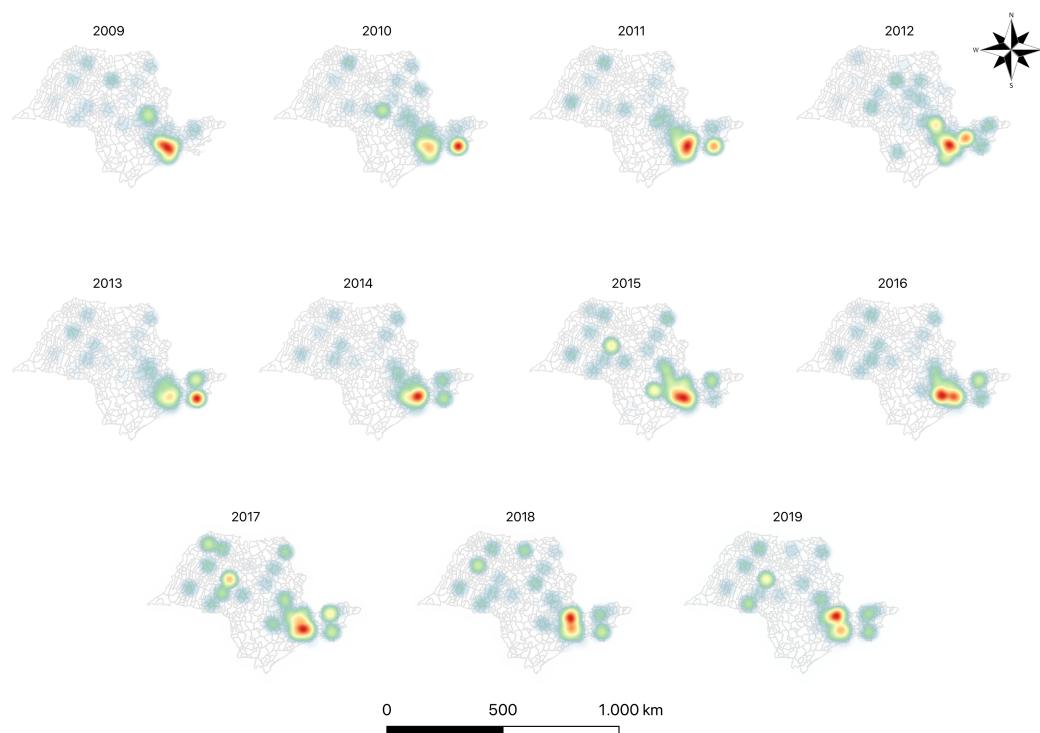
Foram também produzidos mapas Kernel com série histórica de densidade de incidência de IPCLS, IPCS e PAV para todos os RN, representados respectivamente nas figuras 5, 6 e 7. Os mapas foram realizados a partir dos centróides dos municípios, utilizando como peso as taxas municipais das IRAS em cada ano.

Figura 5: Mapa de densidade Kernel com série histórica DI IPCSL em UTIN do Estado de São Paulo.



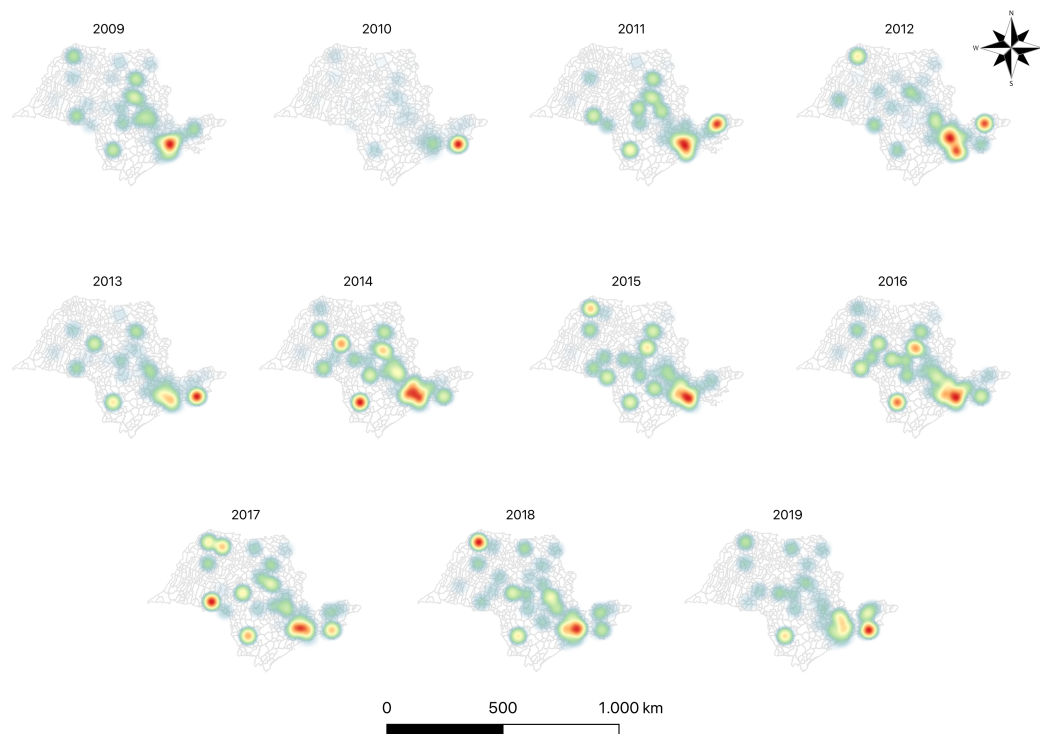
Legenda: DI: densidade de incidência; IPCSL: infecção primária de corrente sanguínea laboratorial; UTIN: unidade de terapia intensiva neonatal.

Figura 6: Mapa de densidade Kernel com série histórica DI IPCSC em UTIN do Estado de São Paulo.



Legenda: DI: densidade de incidência; IPCSC: infecção primária de corrente sanguínea sem confirmação; UTIN: unidade de terapia intensiva neonatal.

Figura 7: Mapa de densidade Kernel com série histórica DI PAV em UTIN do Estado de São Paulo.



Legenda: DI: densidade de incidência; PAV: pneumonia associada a ventilação mecânica; UTIN: unidade de terapia intensiva neonatal.

Pode-se observar marcados hotspots ou pontos de calor principalmente das IPCSL na região metropolitana e litoral do estado. Em relação à PAV, pode-se observar um aumento de hotspots ao longo do tempo no interior.

DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

Esse é um amplo estudo abrangendo as principais IRAS em neonatos, envolvendo grande quantidade e diversidade de centros do estado de São Paulo, em mais de uma década.

Em relação aos anos avaliados, foi optado pelos autores por utilizar dados referentes aos anos prévios à pandemia de COVID-19, iniciada em março de 2020. Não foi um dos objetivos do estudo avaliar a influência da pandemia nas IRAS em UTI neonatal e, portanto, a opção por não incluir esses anos no estudo foi para evitar qualquer viés que a pandemia pudesse provocar tanto no perfil dos neonatos internados quanto na incidência das IRAS^{47,48}.

Para as análises estatísticas, foi feita a opção por agrupar as estratificações de peso propostas pela ANVISA⁶ em duas categorias: menores de 1500g e todas as faixas de peso. Essa escolha se deu em função de haver um grande número de hospitais que não notificaram todas as faixas de peso (zero pacientes-dia para determinada faixa em um ano), o que poderia prejudicar a análise estatística. Além disso, várias redes de vigilância internacionais como a alemã NEO-KISS³¹ e a americana National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Neonatal Research Network⁴⁶ trabalham somente com dados de prematuros MBP.

A mediana da DI IRAS em RN MBP documentada no presente estudo (IPCSL 7.05/1000 CVC-dia e PAV 0/1000VM-dia) é semelhante à documentada pela rede NEO-KISS nos anos de 2007 a 2011 (IPCSL 8.6/1000 CVC-DIA e PAV 2.7/1000 VM-dia)³¹.

A comparação da DI IRAS encontradas no estudo com os números notificados pela ANVISA fica prejudicada, visto que as faixas de peso avaliadas não são as mesmas. As DI nacionais IPCSL em 2017 foram: 8,6; 8,1; 7,8; 6,1 e 5,6/1000CVC-dia respectivamente para as faixas de peso: <750g; 750-999g; 1000-1499g; 1500-2499g; 2500g ou mais⁴⁹.

Se compararmos os dados encontrados no estado de São Paulo no período para todas as faixas de idade gestacional (mediana IPCSL 6,82/1000 CVC-dia e PAV 1,49/1000 VM-dia) com os dados da metanálise brasileira publicada em 2019 (IPCSL 13,1/1000 CVC-dia e PAV 7,9/1000 VM-dia)³³ teremos que as taxas estaduais são bem inferiores. No entanto, os critérios tanto diagnósticos quanto de inclusão em relação à idade gestacional são muito heterogêneos no estudo brasileiro, o que compromete essa comparação.

Um estudo multicêntrico realizado na Colômbia envolvendo 10 UTIIs documentou DI IPCSL 2,62/1000 CVC-dia e PAV 2,32/1000 VM-dia englobando todas as faixas de peso ao nascer⁵⁰, mostrando que ainda existe espaço para melhora nas taxas estaduais.

Chama atenção a baixa DI PAV no presente estudo, especialmente entre os prematuros de MBP, que apresentaram mediana zero no período estudado. Esse achado provavelmente é um reflexo da dificuldade de se realizar diagnóstico de PAV no período neonatal, principalmente em prematuros, devido a: inespecificidade do quadro clínico, frequente presença de doenças cardiopulmonares que comprometem a interpretação de exames radiológicos e baixa confiabilidade dos métodos microbiológicos na distinção entre infecção e colonização do trato respiratório inferior de neonatos⁴⁴.

Um dos achados mais relevantes do presente estudo foi a diminuição na densidade de incidência das IRAS ao longo dos anos estudados. Esse dado está de

acordo com a literatura, que demonstra efeito positivo na redução das IRAS após implementação de um modelo de vigilância, o denominado “*surveillance effect*”^{31,51}. Esse efeito pode ser explicado pelo efeito positivo de levantar dados e se comparar com outros hospitais (“*benchmarking*”) e como resultado intensificar as atividades de controle de infecção hospitalar.

Trabalho realizado pela rede alemã NEO-KISS em 2007 avaliou o impacto na redução das IRAS após o início da participação dos centros na rede de vigilância, sem a realização de outras intervenções concomitantes. Houve redução de 24% na DI IPCS (OR 0.73 IC 95% 0.60-0.89) nas 24 unidades, nos primeiros 3 anos de ingresso na rede, sugerindo que a participação em redes de vigilância pode ser útil na redução das taxas de infecção⁵¹.

A mesma rede alemã, que antes contava com a participação voluntária dos centros, em 2005 tornou a participação mandatória para todos que atendessem prematuros de MBP no país. Em 2012, publicaram um estudo avaliando os resultados após essa intervenção, com o intuito não somente de avaliar o efeito da vigilância nesses novos centros, mas também de verificar se haveria piora na qualidade dos dados notificados, afetando a sensibilidade do diagnóstico. Para isso, avaliaram dois grupos de centros: os antigos, que entraram voluntariamente, e os novos, que entraram de maneira obrigatória; comparando os três primeiros anos de cada centro após seu ingresso na rede. Eles demonstraram DI IRAS semelhantes entre os dois grupos e também observaram redução na DI quando comparados o primeiro e terceiro ano de participação em ambos os grupos: IRR 0.78 (IC 95% 0.66-0.93) para o primeiro grupo e IRR 0.81 (IC 95% 0.66-0.93) para o segundo grupo. Por fim, o estudo sugere que a participação obrigatória na rede não comprometeu a qualidade dos dados e também pode levar a benefícios em escala nacional⁵².

Na Espanha em 2019 foi publicado um estudo por um centro que se juntou à rede NEO-KISS em 2014, formando a denominada Neo-KissEs. O objetivo do estudo foi avaliar o impacto da participação na rede de vigilância nas taxas de infecção, bem como uso de antibióticos e tempo de cateter. O estudo foi realizado com prematuros de MBP, que foram comparados em dois grupos: pré e pós intervenção. Foi observado redução na incidência de sepse no segundo período (5.98 vs 4.08 $p=0.03$), sugerindo novamente um efeito positivo da vigilância na incidência de infecções⁵³.

Esse efeito também foi documentado no Brasil pela ANVISA, com redução nas DI IPCSL de 2011 a 2015 em todas as faixas de peso ao nascer³⁴, reforçando a importância das medidas de notificação e vigilância na prevenção das IRAS.

Outro achado relevante do estudo foi a associação da DI IPCSL e PAV com as taxas municipais de mortalidade neonatal e infantil. O impacto das IRAS na mortalidade de RN é bem documentado na literatura^{1,5}, bem como o aumento de morbidades que podem comprometer a qualidade de vida dos sobreviventes²³⁻²⁵.

Estudo recente da Rede Vermont nos EUA, com dados de 774 centros que notificam dados de RN de MBP ao nascer, avaliou o impacto da sepse tardia confirmada nessa população. Os RN infectados apresentaram menor sobrevida quando comparados àqueles sem infecção (aRR 0.89 IC 95% [0.87-0.90])¹⁵.

Em países de baixa e média renda a mortalidade na sepse tardia ainda é mais impactante. Estudo indiano que avaliou a epidemiologia da sepse confirmada em três unidades demonstrou maior mortalidade e tempo de internação em RN que desenvolveram IPCSL⁵⁴.

A associação de PAV no período neonatal a piores desfechos como maior morbimortalidade e aumento no tempo de hospitalização também é bem documentada na literatura^{43,55}.

No presente estudo, a sepse clínica (IPCSC) não foi associada a maiores taxas de mortalidade neonatal e infantil. Muito se questiona na literatura, principalmente em países desenvolvidos, sobre a própria existência da sepse clínica neonatal e, portanto, a maioria das grandes redes internacionais opta por considerar somente as IPCS confirmadas por hemocultura^{5,15,31}.

Estudo da rede americana NICHD publicado em 2021 envolvendo 24 centros buscou avaliar o impacto da sepse confirmada e da sepse com cultura negativa em prematuros de extremo baixo peso (peso de nascimento inferior a mil gramas) em relação a desfechos neurológicos. Foi demonstrado que ambas as condições (sepse com cultura positiva e negativa) apresentaram maior risco relativo em relação ao desfecho combinado óbito e déficit de desenvolvimento neuropsicomotor com 18 a 26 meses de idade corrigida: RR 1.29 (IC 95%) 1.17-1.42 e 1.13 (IC 95% 1.03-1.23), respectivamente. No entanto, quando foi avaliado somente o desfecho óbito, apenas a sepse com cultura positiva apresentou maior risco relativo em relação aos não sépticos (RR 1.79 [IC 95% 1.48-2.16]), sem diferença quando comparado sepse com cultura negativa versus não sépticos (RR 1.04 [IC 95% 0.87-1.26])⁵⁶.

Há algumas explicações possíveis para isso na literatura, sendo a confiabilidade diagnóstica a principal delas. Existem outras condições não infecciosas ou mesmo não bacterianas que acometem RN em UTI e que podem mimetizar quadro séptico, levando muitas vezes ao uso inadvertido de antibióticos^{57,58}. Outro questionamento seria a inadequada técnica de coleta de hemocultura, com volume inferior ao mínimo necessário para identificar bacteremia, que costuma ser baixa em RN^{39,40,59,60}. Por fim, uma hipótese seria que a sepse com cultura negativa é uma condição de mais baixa bacteremia que poderia levar a quadro mais brando, e inclusive responder a um tempo mais curto de antibioticoterapia^{61,62}.

No entanto, alguns estudos de países de baixa e média renda demonstraram aumento na mortalidade também com a sepse clínica, como é o exemplo do estudo BANARDS (*The Burden of Antibiotic Resistance in Neonates from Developing Societies*), que buscou avaliar a incidência e as associações da sepse neonatal com mortalidade em 12 países em desenvolvimento. Nessa grande coorte, os neonatos que apresentaram tanto sepse clínica quanto sepse confirmada apresentaram maiores taxas de mortalidade (HR 5 IC 95% 4.26-5.88 e HR 8.95 IC 95% 7.43-10.79, respectivamente)⁶³.

Estudos nacionais também demonstram mortalidade aumentada da sepse clínica, por vezes ainda maior do que confirmada^{16,17,24}, o que levanta questionamentos acerca da precisão diagnóstica e também do uso inadvertido de antibióticos. Em estudo da RBPN de 2010 a 2020 com 18 centros, tanto a sepse clínica quanto a confirmada aumentaram o risco de óbito na internação em RNMBP [(OR 1,13 IC 95% 1,01-1,27) e (OR 1,63 IC 95% 1,43-1,85), respectivamente]¹⁷.

Esses dados reforçam que essa entidade ainda é relevante como causa evitável de morte em nosso país e que investimentos devem ser realizados em sua prevenção e melhoria de marcadores diagnósticos.

Não foi o objetivo do estudo avaliar a mortalidade relacionada às IRAS, visto que cada RN não foi avaliado individualmente e nem foram discriminadas as causas de óbito no período. No entanto, a associação da DI IRAS dos hospitais notificantes com as taxas de mortalidade dos respectivos municípios em que se localizam reforça a

relevância da sepse no cenário estadual e a necessidade de investimento em medidas preventivas para as IRAS, afim de atingir um dos objetivos de desenvolvimento sustentável propostas pela Organização das Nações Unidas (ONU), que consiste na redução da mortalidade infantil a menos de 12/1000 nascidos vivos até 2030⁶⁴.

No presente estudo, cidades com maior IDHM foram associadas a maiores DI IPCS e menores DI PAV. Seria esperado que cidades com maior desenvolvimento apresentassem menores taxas de infecção, a exemplo da comparação com países de alta renda^{27,65}. No entanto, uma hipótese para esse achado seria que os hospitais localizados em cidades com melhores condições socioeconômicas teriam mais condições laboratoriais para identificação de microorganismos em hemoculturas e também maior rigor na técnica de coleta de exames^{39,40,59,60}.

A mesma observação acerca da capacidade diagnóstica pode explicar o achado de que cidades mais distantes da capital apresentaram menores DI IPCSL. Inclusive nesse caso o aumento concomitante da DI IPCSC conforme a cidade se distancia da capital reforça essa hipótese.

A importância de avaliar as características dos municípios onde os hospitais se localizam se dá porque, de maneira indireta, esses indicadores sociais refletem na qualidade de assistência dos hospitais e também impactam no perfil de pacientes internados em função do grau de vulnerabilidade social e alfabetização em saúde. A alfabetização em saúde se refere à habilidade individual de encontrar, entender e utilizar as informações afim de promover e manter a saúde⁶⁶. Indivíduos com menor grau de alfabetização em saúde apresentam menor auto-cuidado e adesão a tratamentos, maior risco de internação e estão mais propensos a piores desfechos e maior mortalidade⁶⁷⁻⁶⁹.

No presente estudo, os hospitais privados apresentaram menor DI IPCS quando comparados aos públicos. Esse achado pode ter algumas explicações. Uma delas seria que os hospitais privados apresentam melhores condições de controle de infecção hospitalar, com profissionais de saúde em maior número, menor sobrecarga de trabalho e melhores condições de treinamento. Porém, outra explicação plausível seria a diferença em relação ao perfil de pacientes internados nos serviços públicos, possivelmente mais graves do que aqueles do setor privado. Estudo australiano mostrou que pacientes atendidos em hospitais públicos apresentaram menor grau de alfabetização em saúde quando comparados àqueles atendidos em hospitais privados⁷⁰.

Uma coorte realizada em 21 UTI pediátricas de 5 países latino-americanos denominada LAPSES (*Latin American Pediatric Sepsis Study*) avaliou a prevalência e os desfechos da sepse em crianças gravemente enfermas. Comparados às admitidas em hospitais privados, as crianças sépticas admitidas em hospitais públicos apresentaram maior evolução para choque séptico, maiores escores de gravidade (*Pediatric Index of Mortality 2, Pediatric Risk of Mortality and Pediatric Logistic Organ Dysfunction*), mais comorbidades e maior taxa de analfabetismo materno⁷¹.

A associação de maior nível de cuidado da UTI neonatal com menores taxas de infecção pode ser explicada pelo fato de que unidades mais complexas tendem a possuir melhor estrutura e estabelecimento de medidas de prevenção e controle de infecção, apesar de atenderem pacientes mais graves. No entanto, um estudo envolvendo mais de 20.000 RN MBP em 134 UTIs neonatais na Califórnia que buscou associar indicadores de qualidade com os níveis de cuidado das unidades demonstrou maiores taxas de infecção em unidades de maior complexidade (nível 4), quando comparado às unidades de níveis 2 e 3⁷².

Os mapas de densidade Kernel demonstraram importantes pontos de calor próximo à região metropolitana e litoral, achado já esperado, visto que nessa região há

uma intensa concentração de hospitais e alto fluxo de transferência de pacientes, muitas vezes em estado grave. Chama atenção no caso da PAV o aparecimento de pontos de calor nas áreas do interior do estado ao longo do tempo, áreas que podem estar sujeitas a maior incidência de IRAS devido a escassez de recursos para assistência em saúde.

A principal limitação do estudo consiste na característica retrospectiva, com retirada de informações de banco de dados alimentados por instituições de caráter heterogêneo, o que pode comprometer a qualidade dos dados. No entanto, critérios rigorosos de notificação e acompanhamento são utilizados pelo CVE-SP afim de minimizar essa questão.

A grande quantidade de hospitais notificantes por um período considerável é o principal ponto forte do estudo, que traz uma boa representatividade das IRAS no cenário das unidades neonatais do estado e reforça a necessidade de medidas preventivas acerca das IRAS.

CONCLUSÕES

7. CONCLUSÕES

Houve redução na densidade de incidência das infecções relacionadas a dispositivos no período estudado, o que pode estar relacionado ao modelo de vigilância epidemiológica estabelecido no estado.

A associação das taxas de infecção com a mortalidade neonatal e infantil reforça a importância de ações de controle de infecções associadas a dispositivos no estado, a fim de reduzir causa evitável de mortalidade.

O impacto das características socioeconômicas dos municípios nas taxas de infecção pode estar associado ao acesso a recursos diagnósticos adequados, especialmente para as infecções de corrente sanguínea laboratoriais.

A região metropolitana e litoral do estado mostraram-se como áreas de maiores taxas de infecção, o que pode estar associado a maior concentração de hospitais e intenso fluxo de pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Afonso E, Smets K, Deschepper M, Verstraete E, Blot S. The effect of late-onset sepsis on mortality across different gestational ages in a neonatal intensive care unit: A historical study. *Intensive Crit Care Nurs.* 2023 Aug;77:103421.
2. Calil R, Rola GMF, Richtmann R. Infecções hospitalares em Neonatologia. In: Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Pediatria: prevenção e controle de infecção hospitalar.* Brasília, 2006. pp. 39-62.
3. Downey LC, Smith PB, Benjamin DK Jr. Risk factors and prevention of late-onset sepsis in premature infants. *Early Hum Dev.* 2010;86:S7-12.
4. Organização Pan-Americana da Saúde. Centro Latino-Americano de Perinatologia, Saúde da Mulher e Reprodutiva. *Prevenção de infecções relacionadas à assistência à saúde em neonatologia.* Montevideu:CLAP/SMR-OPS/ OMS, 2016. (CLAP/SMR. Publicação Científica, 1613
5. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA.* 2015 Sep 8;314(10):1039-51.
6. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Critérios diagnósticos de infecções relacionadas à assistência à saúde – Neonatologia. Brasília: Ministério da Saúde; 2017. 65 p.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical do HIV, Sífilis e Hepatites Virais / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis.* – Brasília: Ministério da Saúde, 2019. 248 p. : il.
8. Calil R, Bentlin MR, Pereira LD. Sepses neonatal precoce e a abordagem do recém-nascido de risco: o que há de novo? Departamento Científico de Neonatologia (2019-2021) Sociedade Brasileira de Pediatria. 2022 Jun; 15 (n0 11).
9. Shane A.L., Sánchez P.J., Stoll B.J. Neonatal sepsis. *Lancet.* 2017;390:1770–1780.
10. Polin R.A., Denson S., Brady M.T., Committee on Fetus and Newborn; Committee on Infectious Diseases Epidemiology and diagnosis of health care-associated infections in the NICU. *Pediatrics.* 2012;129:e1104–e1109.
11. Hooven TA, Polin RA. Healthcare-associated infections in the hospitalized neonate: a review. *Early Hum Dev.* 2014 Mar;90 Suppl 1:S4-6.
12. Hooven T.A., Polin R.A. In: *Neonatology Questions and Controversies.* Bancalari E, Keszler M, Davis PG, Polin RA, editors. Elsevier; Philadelphia, PA: 2019. Ventilator-associated pneumonia; pp. 149–159.
13. Srivastava S, Shetty N. Healthcare-associated infections in neonatal units: lessons from contrasting worlds. *J Hosp Infect.* 2007 Apr;65(4):292-306.
14. Klein O. Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington SJ, Klein OJ, editors. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant.* 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001. p. 943e984.

15. Flannery DD, Edwards EM, Coggins SA, Horbar JD, Puopolo KM. Late-Onset Sepsis Among Very Preterm Infants. *Pediatrics*. 2022 Dec 1;150(6):e2022058813.
16. de Souza Rugolo LM, Bentlin MR, Mussi-Pinhata M, de Almeida MF, Lopes JM, Marba ST, Fiori HH, Procianoy RS, Leone CR; Brazilian Network on Neonatal Research. Late-onset sepsis in very low birth weight infants: a Brazilian Neonatal Research Network Study. *J Trop Pediatr*. 2014 Dec;60(6):415-21.
17. Castro RS, Bentlin MR, de Souza Rugolo LM. Epidemiologia da sepse neonatal precoce e tardia em prematuros de muito baixo peso, na Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais, de 2010 a 2020 [tese de doutorado]. Botucatu: Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista; 2024.
18. UNICEF, OMS. Ending preventable newborn deaths and stillbirths by 2030. Julho 2020. Disponível em <https://www.unicef.org/media/77166/file/Ending-preventable-newborn-deaths-and-stillbirths-by-2030-universal-health-coverage-in-2020%202025.pdf>. Acess in August 2024.
19. Brasil. Ministério da Economia. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada; Secretaria de Planejamento e Investimentos Estratégicos. Objetivos de desenvolvimento do milênio: relatório nacional de acompanhamento. Brasília: IPEA, 2014. Disponível em: http://www.ipea.gov.br/portal/images/stories/PDFs/140523_relatorioodm.pdf.
20. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. Cap. 2: Evolução e principais causas da mortalidade na infância e componentes nas regiões brasileiras entre 2010 e 2016. In: Saúde Brasil 2018: uma análise de situação de saúde e das doenças e agravos crônicos: desafios e perspectivas. Brasília: Ministério da Saúde; 2019. p. 33–58.
21. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. Coordenação-Geral de Informações e Análises Epidemiológicas. Sistema de informações de mortalidade. Brasília: Ministério da Saúde, 2019.
22. França EB, Lansky S, Rego MA, Malta DC, França JS, Teixeira R et al. Principais causas da mortalidade na infância no Brasil, em 1990 e 2015: estimativas do estudo de Carga Global de Doença. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, São Paulo, v. 20, supl. 1, p. 46-60, maio 2017.
23. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz SR, Vohr B, et al. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA*. 2004;292(19):2357-65.
24. Gerios L, Rodrigues VHB, Corrente JE, Lyra JC, Rugolo LMSS, 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. *Am J Perinatol*. 2024 May;41(S 01):e1725-e1731.
25. Adams-Chapman, Stoll BJ. Neonatal infection and long term neurodevelopmental outcome in the preterm infant. *Curr Opin Infect Dis* 2006;19:290-7.
26. Donovan EF, Sparling K, Lake MR. The investment case for preventing NICU-associated infections. *Am J Perinatol*. 2013;30(3):179–184.
27. Allegranzi B., Bagheri Nejad S., Combescure C., Graafmans W., Attar H., Donaldson L., Pittet D. Burden of endemic health-care-associated infection in

- developing countries: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2011;377:228–241.
28. Ramasethu J. Prevention of health care-associated infections in the NICU. *Neoreviews*. 2020;21:e546–e558
 29. Storr J, Twyman A, Zingg W, Damani N, Kilpatrick C, Reilly J, Price L, Egger M, Grayson ML, Kelley E, Allegranzi B; WHO Guidelines Development Group. Core components for effective infection prevention and control programmes: new WHO evidence-based recommendations. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2017;6:6.
 30. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Public health surveillance. Online: www.who.int, 2018.
 31. Leistner R, Piening B, Gastmeier P, Geffers C, Schwab F. Nosocomial infections in very low birthweight infants in Germany: current data from the National Surveillance System NEO-KISS. *Klin Padiatr* 2013;225:75e80.
 32. Centers for Disease Control and Prevention National Health Surveillance Network. 2020 National and State Healthcare-Associated Infections Progress Report 2020 [Available from: <https://www.cdc.gov/hai/data/portal/progress-report.html>].
 33. de Mello Freitas FT, Viegas APB, Romero GAS. Neonatal healthcare-associated infections in Brazil: systematic review and meta-analysis. *Arch Public Health*. 2021 Jun 1;79(1):89.
 34. GVIMS/GGTES/ANVISA, 2016 (Boletim Informativo sobre Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde no11, Ano VI <http://bit.ly/2pI9gNa>).
 35. Centro de Vigilância Epidemiológica. Sistema de Vigilância das Infecções Hospitalares do Estado de São Paulo, Dados 2017. São Paulo: CVE, 2018.
 36. Padoveze MC, Assis DB, Freire MP, Madalosso G, Ferreira SA, Valente MG, Fortaleza CM. Surveillance Programme for Healthcare Associated Infections in the State of São Paulo, Brazil. Implementation and the first three years' results. *J Hosp Infect*. 2010;76:311-5.
 37. Mobley RE, Bizzarro MJ. Central line-associated bloodstream infections in the NICU: Successes and controversies in the quest for zero. *Semin Perinatol*. 2017;41:166-174.
 38. Sengupta A, Lehman C, Diener-West M, Perl TM, Milstone AM. Catheter duration and risk of CLABSI in neonates with PICCs. *Pediatrics*. 2010; 125:648-53.
 39. Sola A, Mir R, Lemus L, Fariña D, Ortiz J, Golombek S; members of the 10th SIBEN Clinical Consensus. Suspected Neonatal Sepsis: Tenth Clinical Consensus of the Ibero-American Society of Neonatology (SIBEN). *Neoreviews*. 2020 Aug;21(8):e505-e534.
 40. Schelonka RL, Chai MK, Yoder BA, Hensley D, Brockett RM, Ascher DP. Volume of blood required to detect common neonatal pathogens. *The Journal of pediatrics*. 1996;129:275–278.
 41. Geslain G, Guellec I, Guedj R, Guilbert J, Jean S, Valentin C, et al. Incidence and risk factors of ventilator associated pneumonia in neonatal intensive care unit: a first French study. *Minerva Anesthesiol* 2018;84:829-35.
 42. Kawanishi F, Yoshinaga M, Morita M, Shibata Y, Yamata T, Ooi Y. Risk factors for ventilator associated pneumonia in neonatal intensive care unit patients. *J Infect. Chemoter*. 2014; 20:627-30.

43. Singh-Naz N, Yuan T-M, Chen L-H, Sprague BM, Patel KM, Yu H-M. Risk factors and outcomes for ventilator-associated pneumonia in neonatal intensive care unit patients. *J Perinat Med* 2007;35(4):334e8.
44. Rangelova V, Kevorkyan A, Raycheva R, Krasteva M. Ventilator-Associated Pneumonia in the Neonatal Intensive Care Unit-Incidence and Strategies for Prevention. *Diagnostics (Basel)*. 2024 Jan 23;14(3):240.
45. Rasella D, Aquino R, Santos CA, Paes-Sousa R, Barreto ML. Effect of a conditional cash transfer programme on childhood mortality: a nationwide analysis of Brazilian municipalities. *Lancet*. 2013;382:57-64.
46. Stoll BJ, Hansen N. Infections in VLBW infants: studies from the NICHD Neonatal Research Network. *Semin Perinatol*. 2003 Aug;27(4):293-301.
47. Halverson T, Mikolajczak A, Mora N, Silkaitis C, Stout S. Impact of COVID-19 on hospital acquired infections. *Am J Infect Control*. 2022 Jul;50(7):831-833.
48. Pan J, Zhan C, Yuan T, Sun Y, Wang W, Chen L. Impact of the COVID-19 pandemic on infectious disease hospitalizations of neonates at a tertiary academic hospital: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis*. 2022 Mar 2;22(1):206.
49. GVIMS/GGTES/ANVISA, 2017 (Boletim Informativo sobre Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde no17).
50. Torres-Muñoz J, Hoyos IV, Murillo J, Holguin J, Dávalos D, López E, Torres-Figueroa S. Device-associated infections in neonatal care units in a middle-income country, 2016-2018. *J Pediatr (Rio J)*. 2023 Sep-Oct;99(5):485-491.
51. Schwab F, Geffers C, Bärwolff S, Rüden H, Gastmeier P. Reducing neonatal nosocomial bloodstream infections through participation in a national surveillance system. *J Hosp Infect*. 2007 Apr;65(4):319-25.
52. Schwab F, Gastmeier P, Piening B, Geffers C. The step from a voluntary to a mandatory national nosocomial infection surveillance system: the influence on infection rates and surveillance effect. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2012 Jun 8;1(1):24.
53. Estañ-Capell J, Alarcón-Torres B, Bermúdez JD, Martínez-Rodríguez L, Martínez-Costa C. Effect of a surveillance system for decreasing neonatal nosocomial infections. *Early Hum Dev*. 2019 Apr;131:36-40.
54. Kartikeswar GAP, Parikh TB, Randive B, Kinikar A, Rajput UC, Valvi C, et al. Bloodstream infections in neonates with central venous catheters in three tertiary neonatal intensive care units in Pune, India. *J Neonatal Perinatal Med*. 2023;16(3):507-516.
55. Apisarnthanarak, A.; Holzmann-Pazgal, G.; Hamvas, A.; Olsen, M.A.; Fraser, V.J. Ventilator-associated pneumonia in extremely preterm neonates in a neonatal intensive care unit: Characteristics, risk factors, and outcomes. *Pediatrics* 2003, 112, 1283.e9.
56. Mukhopadhyay S, Puopolo KM, Hansen NI, Lorch SA, DeMauro SB, Greenberg RG, et al. NICHD Neonatal Research Network. Neurodevelopmental outcomes following neonatal late-onset sepsis and blood culture-negative conditions. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2021 Sep;106(5):467-473.
57. Piantino JH, Schreiber MD, Alexander K, Hageman J. Culture Negative Sepsis and Systemic Inflammatory Response Syndrome in Neonates. *Neoreviews (Elk Grove Village, Ill.)*. 2013;14:e294–e305.

58. Ronchi A, Ouellette CP, Mejías A, et al. Detection of cytomegalovirus in saliva from infants undergoing sepsis evaluation in the neonatal intensive care unit: the VIRIoN-C study. *Journal of perinatal medicine*. 2018;47:90–98.
59. Connell TG, Rele M, Cowley D, Buttery JP, Curtis N. How Reliable Is a Negative Blood Culture Result? Volume of Blood Submitted for Culture in Routine Practice in a Children's Hospital. *Pediatrics (Evanston)*. 2007;119:891–896.
60. Lancaster DP, Friedman DF, Chiotos K, Sullivan KV. Blood Volume Required for Detection of Low Levels and Ultralow Levels of Organisms Responsible for Neonatal Bacteremia by Use of Bactec Peds Plus/F, Plus Aerobic/F Medium, and the BD Bactec FX System: an In Vitro Study. *Journal of clinical microbiology*. 2015;53:3609–3613.
61. Cantey JB, Wozniak PS, Pruszyński JE, Sánchez PJ. Reducing unnecessary antibiotic use in the neonatal intensive care unit (SCOUT): a prospective interrupted time-series study. *Lancet Infect Dis*. 2016 Oct;16(10):1178–1184.
62. Feng K, He Y, Liu W, Zhang X, Song P, Hua Z. Evaluation of antibiotic stewardship among near-term and term infants admitted to a neonatal unit. *Eur J Pediatr*. 2023 Jan;182(1):245–254.
63. Milton R, Gillespie D, Dyer C, Taiyari K, Carvalho MJ, Thomson K, et al. BARNARDS Group; Chan GJ. Neonatal sepsis and mortality in low-income and middle-income countries from a facility-based birth cohort: an international multisite prospective observational study. *Lancet Glob Health*. 2022 May;10(5):e661–e672.
64. WHO Sustainable Development Goals—the goals within a goal: health targets for SDG 3. <https://www.who.int/sdg/targets/en/>
65. Hamer DH, Coffin SE. Burden of Neonatal Sepsis in Low-resource Settings: High Risk, High Reward. *Clin Infect Dis*. 2021 Jul 15;73(2):281–282.
66. World Health Organization Health promotion glossary. *Health Promot Int*. 1998;13(4):349–364.
67. Omachi TA, et al. Lower health literacy is associated with poorer health status and outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *J Gen Intern Med*. 2013;28(1):74–81.
68. Baker DW, et al. Health literacy and the risk of hospital admission. *J Gen Intern Med*. 1998;13(12):791–798. 10.
69. Baker DW, et al. Functional health literacy and the risk of hospital admission among Medicare managed care enrollees. *Am J Public Health*. 2002;92(8):1278–1283.
70. Jessup RL, Osborne RH, Beauchamp A, Bourne A, Buchbinder R. Differences in health literacy profiles of patients admitted to a public and a private hospital in Melbourne, Australia. *BMC Health Serv Res*. 2018 Feb 22;18(1):134.
71. Souza DC, Barreira ER, Shieh HH, Ventura AMC, Bouso A, Troster EJ. Prevalence and outcomes of sepsis in children admitted to public and private hospitals in Latin America: a multicenter observational study. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2021 Apr-Jun;33(2):231–242.
72. Profit J, Gould JB, Bennett M, Goldstein BA, Draper D, Phibbs CS, Lee HC. The Association of Level of Care With NICU Quality. *Pediatrics*. 2016 Mar;137(3):e20144210.