

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

Sebastião Pires Ferreira Filho

**Sazonalidade e determinantes meteorológicos da
incidência de bacteremias nosocomiais por
Acinetobacter baumannii em diversas regiões do Brasil**

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

Orientador: Prof. Dr. Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza
Coorientador: Prof. Dr. Antônio Carlos Campos Pignatari

**Botucatu
2021**

Sebastião Pires Ferreira Filho

Sazonalidade e determinantes meteorológicos da incidência de bacteremias nosocomiais por *Acinetobacter baumannii* em diversas regiões do Brasil

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

Orientador: Prof. Dr. Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza
Coorientador: Prof. Dr. Antônio Carlos Campos Pignatari

Botucatu
2021

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

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Ferreira Filho, Sebastião Pires.

Sazonalidade e determinantes meteorológicos da incidência de bacteremias nosocomiais por *Acinetobacter baumannii* em diversas regiões do Brasil / Sebastião Pires Ferreira Filho. - Botucatu, 2021

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza

Coorientador: Antônio Carlos Campos Pignatari

Capes: 40101096

1. Infecções por *Acinetobacter* - Prevenção. 2. Análises de séries temporais. 3. Bacteremia. 4. Sazonalidade.

Palavras-chave: Análises de séries temporais; Estudo ecológico; Infecção; Sazonalidade; Temperatura.

Dedicatória

Em primeiro lugar, ofereço meu trabalho a Deus, fonte de toda a luz do mundo, que me proporcionou a vida, a saúde, a inteligência e todas as oportunidades para que eu chegasse até aqui.

Agradecimentos

Nem acredito que esse momento chegou! Trabalhar , estudar nunca foi fácil. Agora, junta tudo isso e mistura com a pandemia do COVID 19, ficou quase impossível. EU VENCI!

Aos anjos de luz e ao meu anjo da guarda, muito obrigado pela proteção e vibrações positivas nessa jornada. Sem o auxílio espiritual de vocês, não conseguiria alcançar essa vitória. Que a luz permaneça conosco sempre! Serei eternamente grato por todos os conselhos, discernimentos e tudo de positivo que vocês me proporcionaram. Serei eternamente grato.

Ao meu orientador, Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza. Serei eternamente grato pelo apoio durante todo esse período de ensinamento. Muito obrigado mesmo por proporcionar esse momento tão importante na minha vida e em minha carreira. Ser seu aluno foi simplesmente incrível. Que Deus o proteja sempre e conte sempre comigo. Além de orientador, eu ganhei um amigo. Gratidão eterna.

A minha mãe, Ana Célia Salmito Pires Ferreira, que tanto e, mesmo desencarnada, proporcionou a minha motivação para que eu pudesse chegar até aqui. Mãe, a nossa proposta deu certo. Não tenho como agradecer tamanho apoio que tem me dado no plano espiritual. Eu te amo muito.

Ao meu pai, Sebastião Pires Ferreira, por ter me ensinado os bons exemplos, Hoje, parte do que eu sou, eu devo ao senhor. Pai, obrigado por tudo! O senhor é o meu exemplo! Eu te amo muito !

A minha irmã mais velha, Alice Célia Salmito Pires Ferreira, obrigado por todo o apoio e pelo incentivo de manter-me sempre firme! Amo-te muito!

A minha irmã mais nova, Iraní Maira Salmito Pires Ferreira, muito obrigado por ser uma irmã tão maravilhosa! Obrigado por me incentivar a alcançar os meus objetivos . Amo-te muito! Sem você e a Alice, essa conquista não seria possível.

Wagner José Sousa Carvalho, sem você nessa jornada, nada seria possível. Obrigado por todo o companheirismo. Vivemos muitas batalhas juntos e terminar esse ciclo com você só mostra que, realmente, estaremos juntos para sempre. Você não tem ideia de

como você é importante para mim. Construir uma família com você foi o melhor caminho. Te amarei eternamente.

Aos meus dois filhos Billy e Duda. Eu amo vocês demais! Obrigado por toda a ajuda nesse momento tão difícil.

Para a minha segunda mãe, Rosa Maria Gomes da Silva, agradeço todo o apoio recebido e por ouvir-me, quando ligo o telefone nas horas mais tardes, e por sempre de você ter ouvido: “Vai em frente, filho! Eu e sua mãe estamos aqui”. O seu apoio é e sempre será importante para mim.

Agradeço a todos os meus familiares, primos, tios, sobrinhos e afilhadas Valentina e Maria Laura por estarem comigo sempre. Em especial, agradeço a minha prima Sara Salmito! Sarinha, eu nunca tive dúvidas que somos irmãos de pais e mães diferentes! Por isso, mesmo que a vida se tornou tão especial para nós. Amo-te neném!

A minha família de Botucatu, eu sou muito grato por tudo que me foi proporcionado! Tia Carmen, obrigado pelas palavras doces, pelo acolhimento de mãe e por todos os incentivos. O carinho que recebi da senhora foi simplesmente mágico. Ao tio Celso, obrigado também pela receptividade, principalmente quando o senhor me fazia sorrir com as suas piadas e as “caipirinhas” nos domingos. Os meus finais de semana se tornaram mais divertidos. Marcelo, obrigado por me escutar como irmão mais velho. Você é um cara que estimo muito. Um forte abraço. Fabiana, minha grande nobre amiga e irmã. Não tenho como agradecer por todos os momentos que você esteve ao meu lado! Os incentivos, por cuidar de mim nos momentos mais delicados e por me ajudar a manter a chama da esperança acesa em meu coração! Sabe, Fabi, eu não tenho como retribuir o que você fez por mim; sempre a levo em meu coração. Muito obrigado por fazer parte da minha vida. Agradeço ainda à Ivone por todo o apoio na casa da tia Carmen e é claro pelas comidas deliciosas! Um beijo, Ivone!

Amigos são essenciais nessa vida! Posso dizer que sou privilegiado por ter poucos, mas estou certo que esses são essenciais.

Silvia e Sheila, dois anjos de luz no meu caminho! Obrigado por todo o carinho nessa caminhada! Nunca esquecerei de todo o apoio e carinho ao me lembrarem que era muito importante terminar esse ciclo. Obrigado por tudo mesmo !

Agradeço a minha amiga Erika Pellison que tanto me ajudou nessa caminhada! Serei eternamente grato.

Dra Lenice , muito obrigado por me levantar em um dos momentos mais difíceis da minha vida. No momento que fiquei sem chão, a senhora me acolheu, me ajudou a centralizar e me orientar. Serei eternamente grato pela sua ajuda. Minha primeira professora que me acolheu. Aquele jovem teresinense, alegre , que invadiu a sua sala após a inscrição na residência médica, hoje está terminando o doutorado com a sua participação brilhante. Muito obrigado por encerrar esse ciclo com a senhora.

Dr Ricardo Cavalcante, um professor que se tornou amigo durante essa jornada. Serei eternamente grato. Um abraço.

Ao meu eterno grupo Pokémon (Bruno, Giselli, Otávia, Raquel e Wanessa), muito obrigado por todo o carinho! Hoje, quando olho para trás, vejo o quanto que nossa caminhada nos fortaleceu e eu não estaria aqui se não fosse pela ajuda de vocês! Serei eternamente grato ao meu amado grupo. Amo muito vocês!

Ana Luzia, minha amiga de luz! Obrigado por sempre me apoiar e me incentivar em todas as ocasiões! Temos mais de dez anos de amizade e tenho muito orgulho de levá-la sempre em meu coração. Eu a amo muito, Aninha!

Daisy, minha amiga de longa jornada! Ligar para você nos momentos mais difíceis , compartilhando minhas angústias e no final você dizendo “Anda Sebastiao, termina logo ! Cuida!, me fortaleceu bastante. Serei eternamente grato pela sua amizade. Te amo demais!

Márcia e Suzi, obrigado por estarem comigo em todos os momentos

Ao meu amigo Eraldo de Almeida Neto. Aqui, eu deixo os meus mais sinceros agradecimentos. Você é um grande amigo. Cresci

bastante com você e tenho certeza que nossa amizade durará além de outras vidas. Um forte abraço.

Dra Sandra Mara Queiroz, agradeço muito pelo seu incentivo. Você é uma pessoa que me ensina diariamente como ser um profissional com responsabilidade, com um caráter excepcional e almejo um dia ser como você. Obrigado por estar nesse caminho.

Dra Leticia Lastória, muito obrigado pela amizade, cafés , conversas, incentivos e tudo de positivo que a gente compartilhou. Sou muito grato. Um beijo grande.

A minha amiga Erica Cardozo, obrigado por toda a energia positiva. Muito grato mesmo por poder compartilhar com você esse momento. Te amo muito.

Alexandre, Helena e Stephanie, agradeço muito a vocês três por todo o apoio em um dos momentos mais difíceis da minha vida. Vocês foram a base da minha confiança em tratar uma pessoa que amo tanto. Meninos, tenho um compromisso eterno com vocês e essa é uma forma simbólica de agradecer. Muito obrigado mesmo. Amo cada um de vocês.

Livia Garcia Pelegrini, muito obrigado por toda a paciência terapêutica. Compartilhar esses momentos foram essenciais para o meu crescimento! Serei eternamente grato por tudo.

Wesley e Livia, deixo aqui o meu abraço. Vocês são amigos incríveis.

Monica e Adriana, muito obrigado por todo o carinho nessa jornada. Um beijo.

Equipe CCIRAS: Carlos, Sandra, Ricardo, Jonas, Gabriel, Elaine, Dagmar, Adriana, Erika, Edna e Lello, muito obrigado por todo o incentivo de sempre. Aquela torcida que “tudo vai dar certo, força”, foi muito importante. Um abraço em todos.

Equipe NHE: Leticia, Ivana, Larissa, Itamara, Erica, Mariana, Luis e Amanda, muito obrigado pela parceria de sempre.

Agradeço aos meus colegas de profissão, aos professores do Departamento de Doenças Tropicais por tudo !Um abraço em todos vocês!

Epígrafe

“Se não puder voar, corra. Se não puder correr, ande. Se não puder andar, rasteje, mas continue em frente de qualquer jeito.”

(Martín Luther King Jr)

“É exatamente disso que a vida é feita: de momentos! Momentos os quais temos que passar, sendo bons ou não, para o nosso próprio aprendizado, por algum motivo. Nunca se esquecendo do mais importante: nada na vida é por acaso.”

(Chico Xavier)

Sumário

Sumário

Resumo	15
Palavras-Chave	16
Abstract	18
Key words	19
Introdução	21
Epidemiologia e Impacto das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde	21
Relevância da resistência a antimicrobianos	23
Relevância clínica e resistência em <i>Acinetobacter baumannii</i>	26
Sazonalidade e determinantes meteorológicos em IRAS	28
Justificativa e originalidade do estudo	32
Objetivos do estudo	35
Objetivo geral	35
Objetivos específicos	35
Métodos	37
Delineamento e locais do estudo	37
Procedimentos operacionais	38
Análise estatística	39
Testes de sazonalidade	39
Associação com parâmetros meteorológicos	40

Resultados	42
Características dos locais de estudo	42
Análises de séries temporais (modelos de box-jenkins)	45
Modelos de dependência meteorológica	50
Discussão	53
Conclusão	60
Referências	62
Apêndices	72

Resumo

Resumo

Infeções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) são um importante problema de saúde pública em todo o mundo. Esse fenômeno é agravado pela resistência a antimicrobianos, que tem sido crescente em várias regiões, especialmente nos países em desenvolvimento (inclusive o Brasil). As IRAS são tradicionalmente associadas a processos de trabalho e gravidade dos pacientes. No entanto, nos últimos anos, tem surgido evidência de impacto de condições meteorológicas e sazonalidade da incidência de alguns patógenos associados à etiologia das IRAS. Entre esses patógenos tem destaque o *Acinetobacter baumannii*, que é hiperendêmico nos hospitais brasileiros. Realizamos um estudo para analisar a sazonalidade e o impacto de temperatura, umidade e pluviosidade sobre a incidência de infecções da corrente sanguínea por *A. baumannii* (ICSAB) em três hospitais de ensino localizados em diferentes Macrorregiões do Brasil: O Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (Cidade de Botucatu, Estado de São Paulo, Região Sudeste); O Hospital da Universidade Federal de Goiás (Cidade de Goiânia, Estado de Goiás, Região Centro-Oeste) e o Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará (Cidade de Fortaleza, Estado do Ceará, Região Nordeste). O período de coleta de dados foi de 2006 a 2015. Utilizamos análise de séries temporais (Box-Jenkins) ajustadas para sazonalidade e modelos de Regressão de Poisson para identificar os efeitos de interesse, com estratificação de resultados por região, por tipo de enfermaria e pelo perfil de resistência do *A. baumannii* aos carbapenêmicos. Nossos achados apontaram marcada sazonalidade e associação com temperatura no Hospital de

Botucatu-SP, que também apresentou maior incidência de ICSAB. No Hospital de Goiânia, houve sazonalidade somente em isolados de Unidades de Terapia Intensiva, enquanto naquele de Fortaleza não foi detectada sazonalidade. Concluimos que a amplitude térmica e a incidência de ICSAB são determinantes do comportamento sazonal, e que o controle de temperatura pode ser uma estratégia adequada para sua prevenção.

Palavras-Chave

Acinetobacter baumannii, sazonalidade, estudo ecológico, análises de séries temporais

Abstract

Abstract

Health care-associated infections (HCAIs) are a major public health problem worldwide. This phenomenon is aggravated by resistance to antimicrobials, which has been increasing in several regions, especially in developing countries (including Brazil). HCAIs are traditionally associated with work processes and patient severity. However, in recent years, there has been evidence of the impact of weather conditions and seasonality of the incidence of some pathogens associated with the etiology of HCAIs. Among these pathogens, *Acinetobacter baumannii* stands out, both for its seasonal behavior and for being hyperendemic in Brazilian hospitals. We conducted a study aimed at analyzing the seasonality and the impact of temperature, humidity and rainfall on the incidence of *A. baumannii* complex bloodstream infections (ABBSI) in three teaching hospitals located in different Macro-regions of Brazil: Clinics Hospital of Botucatu Medical School (City of Botucatu, São Paulo State, Southeast Region); The teaching Hospital of the Federal University of Goiás (City of Goiânia, Goiás State, Midwest Region) and the University Hospital Walter Cantídio of the Federal University of Ceará (City of Fortaleza, Ceará State, Northeast Region). The data collection period was from 2006 to 2015. We used time series analysis (Box-Jenkins) adjusted for seasonality and Poisson Regression models to identify the effects of interest, with stratification of results by region, by type of ward and by the resistance profile of *A. baumannii* to carbapenems. Our findings pointed to marked seasonality and association with temperature at the Botucatu Hospital, which also presented higher incidence of ICSAB. In the Goiânia Hospital, there

was seasonality only for isolates from Intensive Care Units, while in the Fortaleza hospital no seasonality was detected. We conclude that the thermal amplitude and the incidence of ABBSI are determinants of seasonal behavior, and that temperature control can be an adequate strategy for its prevention.

Key words

Acinetobacter baumannii, seasonality, ecological study, time series analysis.

Introdução

Introdução

Epidemiologia e Impacto das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde

Infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS), anteriormente denominadas “infecções hospitalares”, representam um grande risco à saúde das populações em todo o mundo.^{1,2} De forma preocupante, uma recente revisão sistemática encontrou incidência de IRAS significativamente mais elevada nos países em desenvolvimento – ironicamente, aqueles que possuem menores condições para enfrenta-las.³ Os danos causados por esse conjunto de agravos infecciosos adquiridos durante (ou em decorrência da) assistência incluem centenas de milhares de mortes anuais, e um pesado custo financeiro aos sistemas de saúde.²

No Brasil, estudo realizado em hospitais terciários em 1994 constatou prevalência de IRAS de 15%.⁴ Na década seguinte, dados do Sistema de Vigilância de Infecções Hospitalares do Estado de São Paulo⁵ relataram taxas de incidência de IRAS associadas a dispositivos invasivos em UTIs muito superiores às aquelas descritas pelo *National Healthcare Safety Network* (NHSN) dos Estados Unidos.⁶ Um novo estudo de prevalência foi conduzido entre 2011-2013 em 10 Estados brasileiros, incluindo 152 hospitais de diversos portes. Esse estudo foi coordenado pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) e pela Faculdade de Medicina de Botucatu (Unesp), e encontrou prevalência global de IRAS de

9,8%. Além disso, foi verificada estrutura deficiente para o controle de infecção, em especial nos serviços de pequeno e médio porte.⁷

Somente nas últimas duas décadas a Organização Mundial da Saúde (OMS) atribuiu às IRAS a devida atenção, conclamando os países estabelecer políticas públicas voltadas ao seu controle.¹ Isso se deve à constatação de que a incidência dessas infecções pode ser cinco a vinte vezes maior nos países chamados “de baixa e média renda”, quando comparados aos Estados Unidos e à Europa Ocidental.² Dificuldades estruturais⁷, carência de recursos humanos, normatizações deficientes e ausência de retaguarda laboratorial representam alguns dos fatores responsáveis por esse achado. Parafraseando um comentário de Allegranzi *et al*³, “em locais onde o próprio acesso à saúde representa um grande desafio, a prevenção dos danos decorrentes da assistência erroneamente ser vista como um aspecto secundário”. Não por acaso, somente duas décadas após a consolidação do Sistema Único de Saúde no Brasil foram instituídos os primeiros sistemas governamentais de vigilância e prevenção de IRAS⁶ e realizada a primeira auditoria nacional da estrutura de prevenção e controle.⁷

Relevância da resistência a antimicrobianos

Um fenômeno intimamente relacionado às IRAS é o da resistência a antimicrobianos, especialmente entre bactérias.⁸ A resistência bacteriana foi detectada logo após a descoberta dos antibióticos, mas ganhou relevância especial na década de 1990, quando se tomou consciência de que a descoberta/produção de novos antimicrobianos se tornava mais difícil e lenta.⁹ Esse sentimento de frustração levou pesquisadores a anunciar o início da “era pós-antimicrobiana”, em que não haveria tratamento adequado para grande parte das infecções.¹⁰ A culpa foi imediatamente (e talvez de forma apressada) atribuída ao uso excessivo – e muitas vezes inadequado – desses agentes anti-infecciosos.¹¹

Os hospitais foram o palco do desenvolvimento mais acelerado e disseminação da resistência, pois neles a intensidade dos cuidados em saúde determina processos de trabalho facilitadores da transmissão de patógenos entre pacientes. Ademais, a pressão ecológica determinada pelo emprego intenso de antimicrobianos confere vantagem ecológica aos isolados multidroga-resistentes (MDR), em relação àqueles suscetíveis, tanto para a transmissão cruzada quanto para o estabelecimento de reservatórios no ambiente inanimado.¹²

Em uma série de documentos agora considerados “clássicos”, A Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (*Infectious Diseases Society of America*, IDSA) lançou a campanha *Bad Bugs no Drugs: no ESKAPE*. Enquanto a primeira parte desse título pode ser traduzida como “bichos ruins sem tratamento”, a segunda (trocando *escape* por ESKAPE) estabelece um acrônimo para designar a

principais bactérias MDR identificadas em serviços de saúde, para os quais “não há escapatória”.^{13,14,15} Na sigla, ESKAPE, estão referidos os seguintes agentes: *Enterococcus spp*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter spp*.

O fenômeno da resistência a antimicrobianos também parece afetar de forma mais intensa os países em classificados pelo Banco Mundial como “de baixa a média renda”^{3,16}, mais uma vez penalizados com um evento para cujo combate apresentam dificuldades financeiras e estruturais. Entre os problemas identificados como causas da emergência e disseminação da resistência nos países mais pobres estão a falta de controle sobre a venda sem prescrição, problemas de acesso a produtos de boa qualidade e eficácia/efetividade e as já citadas dificuldades estruturais para o controle de infecção.^{3,16,17}

A relação entre uso de antimicrobianos e resistência não é simples ou linear. Vários mecanismos de ação direta ou indireta são postulados (**Figura 1**). De fato, a emergência de resistência decorre de uma interconexão de pressões ecológicas envolvendo os antibióticos, a suscetibilidade dos pacientes a infecção e características intrínsecas dos serviços de saúde.¹⁸ Por essa razão, ainda persistem sérias dúvidas sobre cadeias de transmissão de microrganismos multidroga-resistentes (MDR) e medidas eficazes para conter a sua disseminação.¹⁹ Essas questões em aberto requerem estudos epidemiológicos com metodologia criativa que tenham a possibilidade de embasar medidas de controle. É importante que esses estudos abordem patógenos de alta relevância epidemiológica nos serviços de saúde.

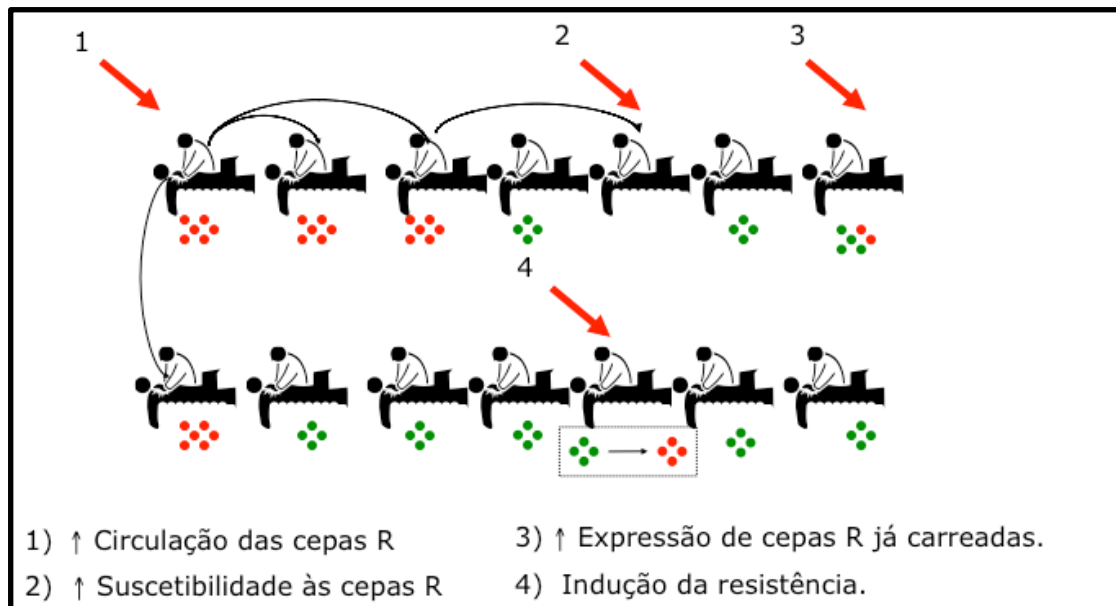


Figura 1. Mecanismos de ação direta e/ou indireta de antimicrobianos promovendo a emergência de resistência em microrganismos. Figura construída a partir de artigo de Lipsich & Samore.¹⁸

Nota. Em vermelho, isolados resistentes; em verde, isolados suscetíveis.

Relevância clínica e resistência em *Acinetobacter baumannii*

Referido pela letra A da sigla “ESKAPE”, *Acinetobacter baumannii* é um bacilo Gram-negativo não fermentador de enorme relevância em serviços de saúde.²⁰ Considerado no passado como agente de baixa virulência, teve seu impacto reavaliado a partir de importantes informações sobre a sua letalidade no âmbito das IRAS. Esta oscila entre 20% e 60%, a depender da doença de base e do sítio de infecção. *A. baumannii* está associado a quadros infecciosos graves como pneumonias e infecções da corrente sanguínea, do trato urinário e do sítio cirúrgico.²¹

Uma aspecto relevante das infecções por *A. baumannii* é a resistência a antimicrobianos.²² Nesse âmbito, chama atenção a resistência aos carbapenêmicos, por muito tempo considerados drogas de última linha no tratamento de patógenos MDR.²³ Dados fornecidos ao orientador deste projeto pela Coordenadoria dos Laboratórios de Saúde Pública (LACENs) do Brasil apontam para importante crescimento da resistência a carbapenêmicos em diversos bacilos Gram-negativos, mas mesmo entre esses sobressai o *A. baumannii*. No gráfico abaixo (**Figura 2**) percebe-se crescimento desse fenótipo de 55,1% em 2011 para 90,1% em 2015. Já entre os dados coletados em infecções de corrente sanguínea no sistema nacional de vigilância de IRAS, 79,3% dos isolados de *A. baumannii* relatados em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) brasileiras em 2017 eram resistentes a carbapenêmicos.²⁴

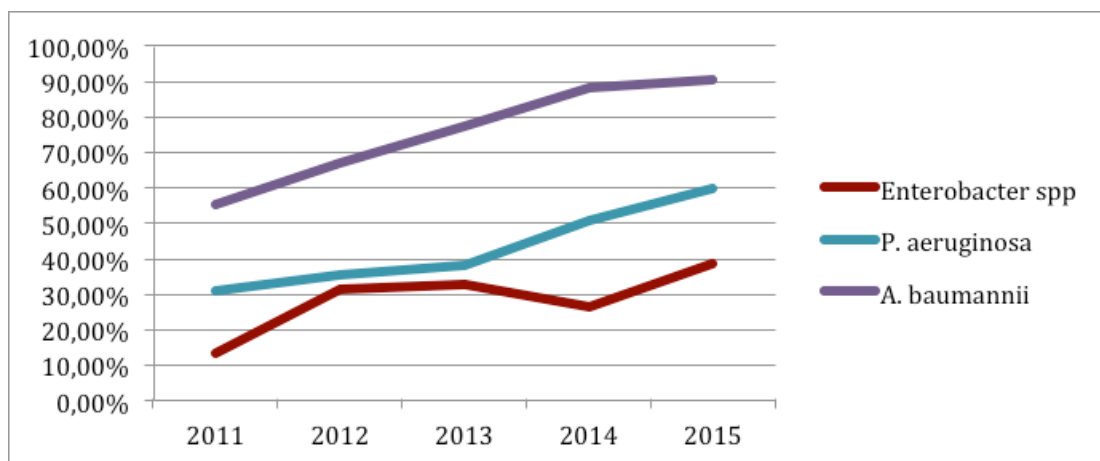


Figura 2. Padrão de crescimento da resistência a carbapenêmicos em três espécies de bacilos Gram-negativos (gráfico montado a partir de dados do Sistema de Gerenciamento Laboratorial/LACENs).

Com base nesses dados pode-se dizer claramente que *A. baumannii* resistente a carbapenêmicos (CRAB, da sigla em inglês *carbapenem-resistant A. baumannii*) é hiperendêmico nas UTIs brasileiras. Esse achado é referendado em revisão sistemática de artigos publicado por autores da América Latina.²⁵

Sazonalidade e determinantes meteorológicos em IRAS

A sazonalidade das doenças foi reconhecida há mais de dois milênios por Hipócrates.²⁶ Esse fenômeno é definido pela variação regular da incidência de agravos entre diferentes períodos do ano.²⁷ Entre as doenças infecciosas, há diversas de caráter marcadamente sazonal. Como exemplo, temos elevação na ocorrência de dengue no verão,²⁸ diarreias por rotavírus no outono,¹⁷ meningites no inverno,²⁹ varicela na primavera.³⁰

Curiosamente, estudos recentes tem identificado variação sazonal na incidência de determinadas síndromes ou agentes etiológicos de IRAS.³¹ Esse comportamento inusitado aproxima a epidemiologia das IRAS daquela de infecções adquiridas na comunidade. Seus primeiros indícios foram os “picos de verão” de *A. baumannii* de registrados pelo sistema norte-americano de vigilância de infecções nosocomiais (NNIS – *National Nosocomial Infection Surveillance*, atualmente chamado NHSN).³² Posteriormente, o comportamento sazonal foi bem caracterizado para IRAS causadas por diferentes bacilos Gram-negativos (BGN), tais como *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*.^{33,35,35,36} Essas variações não se dão apenas ao longo do tempo. Pesquisa multicêntrica recente constatou aumento da incidência de bacteremias por BGN relacionado a baixas latitudes, caracterizando a “tropicalidade” desses patógenos.³⁷ Em contrapartida, cocos Gram-positivos (tais como *Staphylococcus aureus*) não parecem apresentar sazonalidade ou dependência climática.³⁸

Diversas teorias tem sido propostas com a finalidade de explicar o comportamento sazonal dos BGN:³² (a) aumento da expressão de fatores de virulência em temperaturas elevadas; (b) proliferação dos reservatórios em

superfícies inanimadas; (c) redução do número de profissionais de enfermagem durante férias de verão, agravando o subdimensionamento de pessoal (*understaffing*), que é um fator reconhecidamente associado a elevação de taxas de IH/IRAS; e (d) introdução de isolados nos hospitais a partir de reservatórios na comunidade, tendo como “vetores” os pacientes e profissionais.

A maior parte dos estudos sobre sazonalidade de BGN foi conduzida nos Estados Unidos e Europa. É interessante notar que nesses países os hospitais são em geral climatizados.³² Por outro lado, a amplitude térmica ao longo do ano assume grandes proporções. Em países de clima tropical, como o Brasil, a amplitude térmica é menor. No entanto, climatização hospitalar é geralmente ausente ou restrita a poucas enfermarias (como as Unidades de Terapia Intensiva).

Em um estudo prévio do nosso grupo, foi aplicada análise de séries temporais, sendo identificada sazonalidade e associação com temperatura em infecções da corrente sanguínea causadas por BGN como um todo, e particularmente naquelas que envolviam *A. baumannii* e *Enterobacter* spp.³⁹ (**Figura 3**) Esses patógenos tiveram sua incidência mensal diretamente associada à temperatura. Percebemos também a probabilidade de identificar BGN (e *A. baumannii* em particular) em hemoculturas quando maiores temperaturas foram detectadas nos dias que precederam a coleta (**Figura 4**).⁴⁰

Em estudo realizado na mesma época, um grupo de Curitiba (PR) identificou associação entre pluviosidade e IRAS causadas por *P. aeruginosa*.⁴¹

A determinação meteorológica (sazonal ou não) ainda é um achado recente na literatura, e restam muitas dúvidas sobre o tema. Particularmente, tornam-se necessários estudos mais abrangentes e cujos resultados possam

colaborar para instituição de medidas de controle de IRAS e de patógenos multidroga-resistentes. Esse é o racional de nosso projeto.

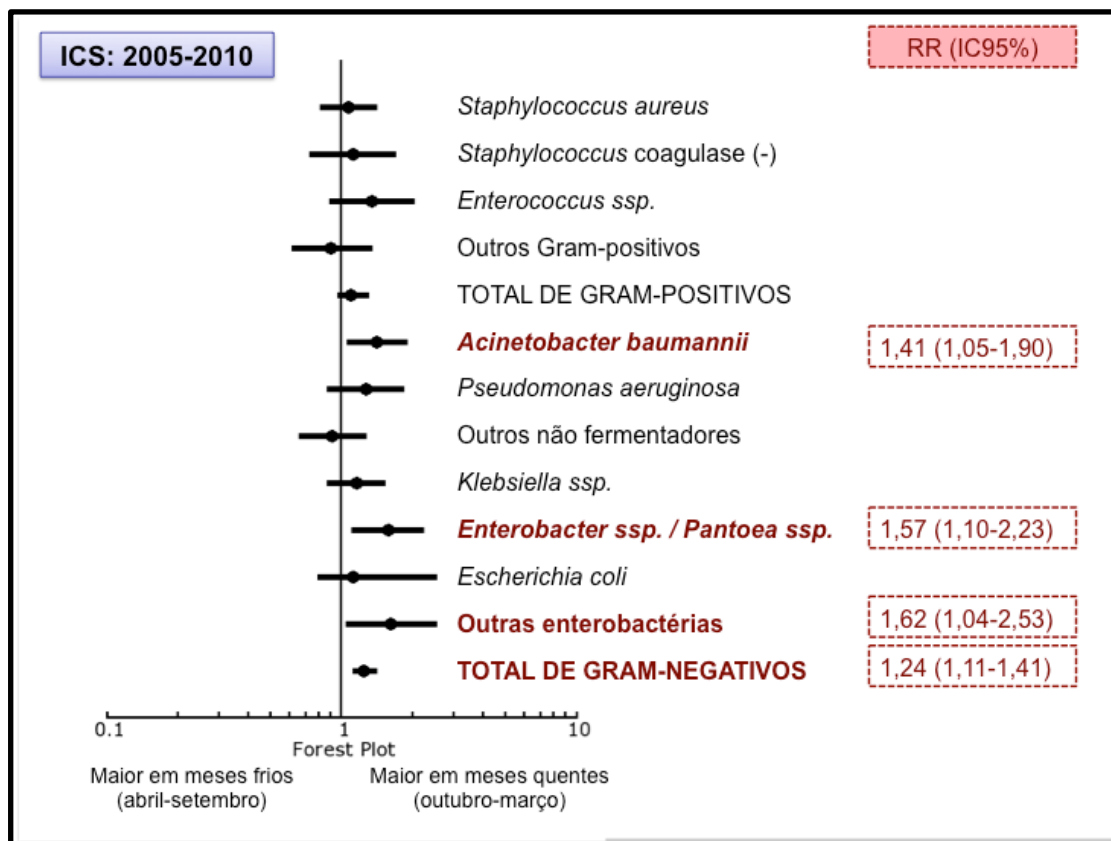


Figura 3. Gráfico (*Forest plot*) do Risco relativo de infecções da corrente sanguínea (ICS) por diversos agentes nos meses quentes do ano no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu. Observa-se significância para bacilos Gram-negativos, entre eles *A. baumannii* (gráfico montado a partir de dados da referência 39).

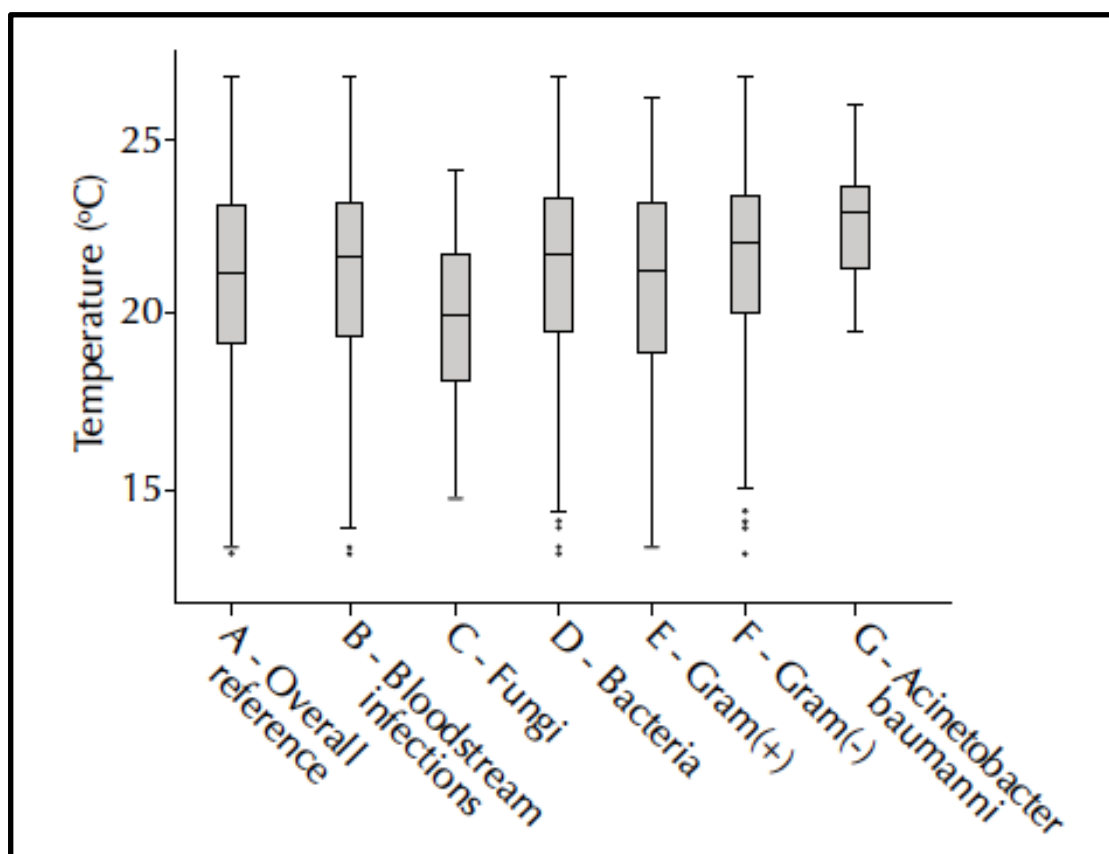


Figura 4. *Boxplots* mostrando variações em temperatura média dos sete dias que precederam coletas de hemoculturas com resultados positivos para agentes (ou grupos) específicos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (figura da referência 40).

Justificativa e originalidade do estudo

Poucos estudos abordaram a diferença na sazonalidade de patógenos sob diferentes condições climáticas. Os mais relevantes destes foram: o de Anderson et al, que mostrou variação sazonal de *Klebsiella* spp dependente do clima em países localizados em diferentes hemisférios (**Figura 5**)³⁶ e o de Fisman et al, que associou a incidência de BGN à proximidade com a Linha do Equador.³⁷ No entanto, até o momento, não há estudos multicêntricos brasileiros que demonstrem como se comporta a sazonalidade e determinação climática de IRAS, de agentes etiológicos específicos e da resistência a antimicrobianos em diferentes regiões. Esse é um hiato importante em um país continental, no qual as medidas de controle (e o período em que devem ser intensificadas) podem variar para os diversos Estados. Preencher esse hiato de conhecimento é o objetivo do estudo aqui proposto. Escolhemos trabalhar com *A. baumannii*, tanto por sua hiperendemicidade quanto pelo acentuado caráter sazonal identificado em nossos estudos prévios.

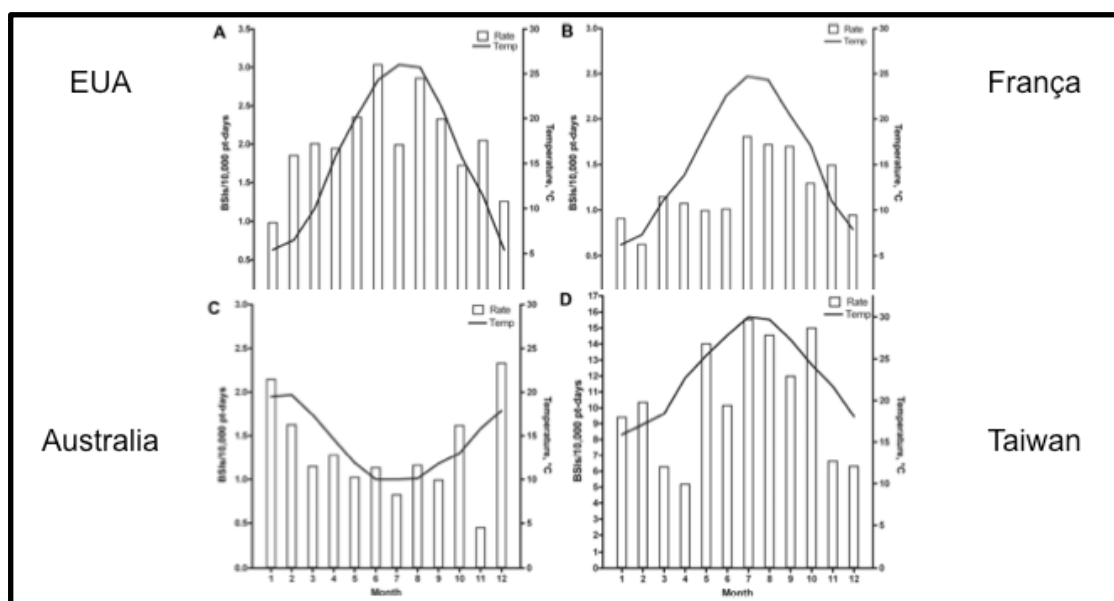


Figura 5. Incidência mensal de IRAS causadas por *Klebsiella* spp. em hospitais de diferentes continentes (figura da referência 36).

Objetivos

Objetivos do estudo

Objetivo geral

- Identificar variações na incidência, determinação meteorológica e sazonalidade em infecções da corrente sanguínea (adquiridas em serviço de saúde) por *Acinetobacter baumannii* (ICSAB) em diferentes Macrorregiões do Brasil.

Objetivos específicos

- Identificar diferenças entre incidência agregada de ICSAB entre hospitais localizados em diferentes Estados e Macrorregiões do Brasil.
- Verificar sazonalidade e/ou impacto de temperatura, umidade e pluviosidade sobre incidência mensal de ICSAB nos diferentes centros participantes do estudo.
- Estratificar os achados acima para isolados de pacientes em Unidade de Terapia Intensiva (climatizadas) e Enfermarias Comuns (não climatizadas).
- Estratificar os achados acima para isolados resistentes e suscetíveis a carbapenêmicos.

Métodos

Métodos

Delineamento e locais do estudo

Foi realizado estudo ecológico multicêntrico envolvendo três hospitais de ensino de diferentes Estados e Regiões do País (**Quadro 1**). Entre estes, estão instituições que participaram do Estudo IRAS-Brasil, que aferiu a prevalência de IRAS e estrutura para controle em vários Estados do País.⁷ O período de levantamento de dados abrangeu os anos de 2006 a 2015.

Quadro 1. Instituições participantes do estudo.

Região	Estado	Instituição	Coordenador local	
Sudeste	São Paulo	Universidade Estadual Paulista (Unesp)	Carlos Castelo	Magno Branco
			Fortaleza	
Nordeste	Ceará	Universidade Federal do Ceará (UFC)	Jorge Luiz Nobre	Rodrigues
Centro-Oeste	Goiás	Universidade Federal de Goiás (UFG)	Milca Pereira	Severino

Nota. Em todos os casos, os dados serão oriundos dos hospitais de ensino vinculados às instituições acima.

Procedimentos operacionais

Cada hospital participante foi caracterizado conforme número de leitos gerais e em unidades de terapia intensiva, e existência de climatização. Foram então coletados dados sobre incidência mensal de hemoculturas positivas para *A. baumannii*. Como critério de aquisição no hospital, utilizamos a recomendação da Sociedade Americana de Infecção Hospitalar (SHEA). Segundo esta, isolados de culturas colhidas após 3 dias de internação são considerados de origem hospitalar (*three-midnight rule*).⁴²

Foi registrado somente o primeiro isolado obtido de um paciente no período de 30 dias. Um segundo isolado só foi registrado caso houvesse cultura positiva após esse período, o que convencionamos ser considerado um novo quadro infeccioso. Foram a seguir caracterizados os totais de isolados em cada mês, estratificados por:

- Áreas climatizadas do hospital *versus* áreas não climatizadas;
- Isolados resistentes a carbapenêmicos *versus* isolados suscetíveis.

Para expressão de incidência (por 10.000 pacientes-dia) foram obtidos dados de movimentação mensal de pacientes junto à administração dos hospitais envolvidos.

Dados mensais de temperatura e umidade médias, bem como de pluviosidade agregada, foram obtidos junto ao Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais (INPE; www.inpe.br) para Fortaleza e Goiânia, e na Estação Meteorológica da Faculdade de Ciências Agrônômicas da UNESP (para Botucatu). Estas informações são de domínio público.

Análise estatística

Testes de sazonalidade

Sazonalidade é descrita como variação regular em diferentes períodos do ano, observada ao longo de vários anos. Portanto, uma das estratégias para caracterizar sazonalidade é a autocorrelação da incidência e, determinado período (mês, estação) deverão ser correlacionadas com aquela observada no mesmo período no ano anterior

Em nosso estudo, as taxas mensais de incidência de patógenos (estratificadas por local, e pelas características descritas na seção anterior) foram submetidas a Análise de Séries Temporais utilizando modelos estocásticos SARIMA (*Seasonal Autoregressive integrated moving average*) para detecção de sazonalidade e tendências.⁴³ Resumidamente, os modelos são configurados na estrutura apresentada abaixo

SARIMA (p, d, q)(P, D, Q) m

Onde:

p = ordem autorregressiva imediata, ou seja, coeficiente de predição de uma taxa por aquela observada no(s) mês(es) anterior(er).

d = ordem da diferença de tendências

q = ordem de média móvel dos meses imediatamente anteriores

P = ordem autorregressiva sazonal, ou seja, coeficiente de predição de uma taxa por aquela observada no mesmo período em ano(s) anterior(es).

Q = ordem da diferença de tendências sazonais

Q = ordem de média móvel dos valores sazonais

m = número de unidades temporais (por exemplo, 4 se temos dados para estações do ano, 12 se os dados são para cada mês).

Para nossa abordagem utilizamos o seguinte parâmetro estrutural, desconsiderando médias móveis e estabelecendo 12 unidades sazonais (meses).

SARIMA (1, 0, 0)(1, 0, 0) 12

Essas análises foram realizadas no *software* STATA 16 (*Statacorp, College Station, TX, USA*).

Associação com parâmetros meteorológicos

Para estudar a associação entre taxas mensais e parâmetros meteorológicos para período semelhante (temperatura média, umidade relativa média e pluviosidade agregada) utilizamos modelos de Poisson.⁴⁴ Análises univariadas (com cada parâmetro separadamente) e multivariadas (incluindo simultaneamente todos os parâmetros) foram realizadas. Testes foram conduzidos em STATA 16 (*Statacorp, College Station, Texas, USA*).

Resultados

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DOS LOCAIS DE ESTUDO

Os hospitais incluídos no estudo situam-se nos municípios de Botucatu (Estado de São Paulo), Goiânia (Estado de Goiás) e Fortaleza (Estado do Ceará), apontados no mapa da **Figura 6**. Características climáticas dos municípios-sede e informações estruturais dos hospitais são apresentadas nas **Tabelas 1 e 2**.

Tabela 1. Características geográficas e climáticas dos municípios-sede dos hospitais do estudo.

Município	Botucatu	Goiânia	Fortaleza
Estado	São Paulo	Goiás	Ceará
Latitude, longitude	22° 53' 25" S, 48° 27' 19" O	16° 40' 48" S, 49° 15' 18" O	3° 43' 6" S, 38° 32' 36" O
Altitude	828 m	764m	14m
Clima	Subtropical úmido ou Temperado	Tropical (savana) com inverno seco	Tropical (savana) com verão seco
Temperatura anual média	19,1°C	23,1°C	26,3°C
Tempertura mensal média (e desvio padrão) no período do estudo*	22,3±3.4	23,5±1.5	27,4±0.7
Pluviosidade anual média	1324 mm	1414 mm	1448mm
Bioma	Mata Atlântica Cerrado	Cerrado	Mangue e restinga

Fonte: climate-data.org, exceto *Resultado obtido a partir dos dados coletados neste estudo.



Figura 6. Mapa do Brasil, explicitando os municípios em que estão localizados os hospitais incluídos no estudo.

Tabela 2. Características dos hospitais participantes do estudo, incluindo incidência de infecções da corrente sanguínea por *Acinetobacter baumannii*.

Hospital	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás	Hospital Universitário Walter Cantídeo da Universidade Federal do Ceará
CNES	2748223	2338424	2561492
Leitos totais	510	720	186
Leitos UTI	98	86	21
Incidência de <i>A. baumannii</i> *			
<i>UTI-Carbapenem S</i>	10,20	1,51	0,56
<i>UTI-Carbapenem R</i>	12,96	16,60	6,88
<i>Enfermarias-Carbapenem S</i>	1,27	1,83	0,34
<i>Enfermarias-Carbapenem R</i>	1,30	3,00	0,87

Nota. Em todos os hospitais, as Unidades de Terapia Intensiva (UTI) são climatizadas e não há controle climático nas enfermarias.

*Incidência por 10.000 pacientes-dia.

ANÁLISES DE SÉRIES TEMPORAIS (MODELOS DE BOX-JENKINS)

As séries temporais de incidência de infecção da corrente sanguínea por *A. baumannii* para os hospitais do estudo são apresentadas nas **Figuras 7, 8 e 9**. Como se pode observar, a incidência se mantém relativamente constante no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu. Nos demais hospitais, a incidência tende a se agrupar em alguns meses, com intervalos relevantes sem ocorrência de casos.

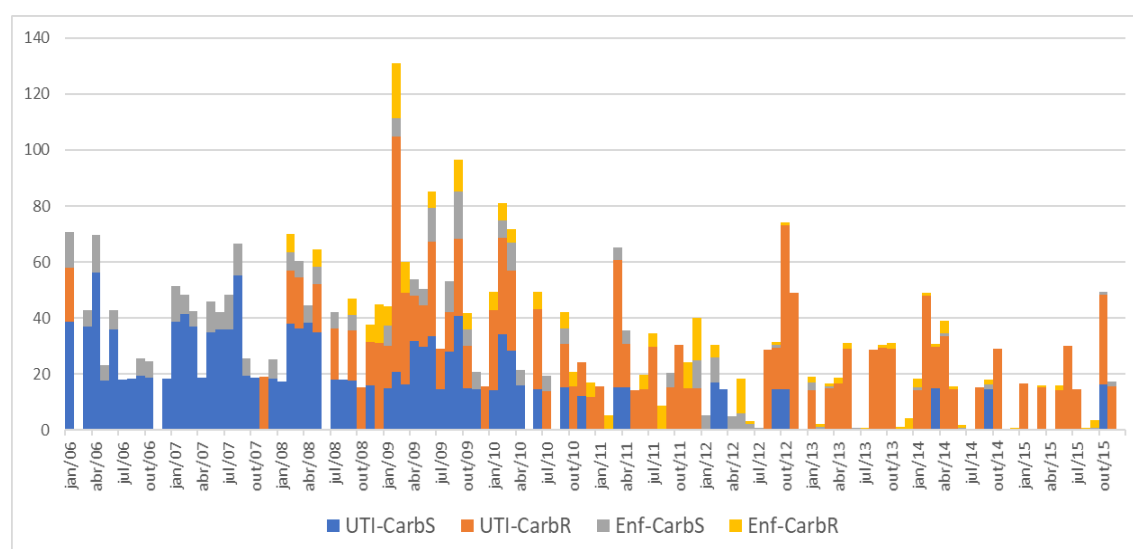


Figura 7. Série temporal de incidência (por 10.000 pacientes-dia) das infecções da corrente sanguínea por *A. baumannii* no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP). UTI, Unidades de Terapia Intensiva; Enf, Enfermarias; Carb-R, carbapenem-resistentes; Carb-S, carbapenem-suscetíveis.

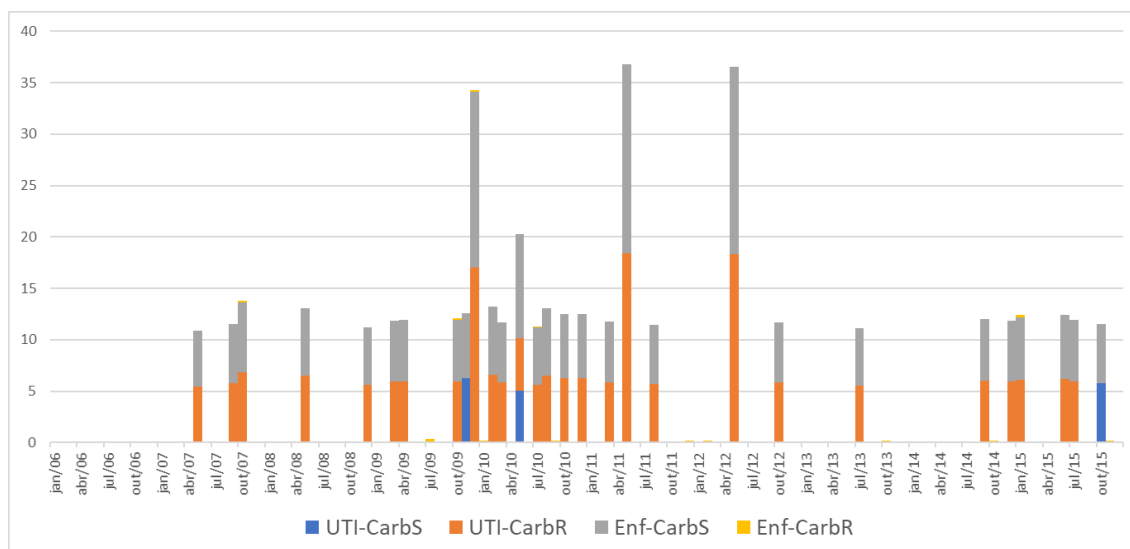


Figura 8. Série temporal de incidência (por 10.000 pacientes-dia) das infecções da corrente sanguínea por *A. baumannii* no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (Goiânia-GO). UTI, Unidades de Terapia Intensiva; Enf, Enfermarias; Carb-R, carbapenem-resistentes; Carb-S, carbapenem-suscetíveis.

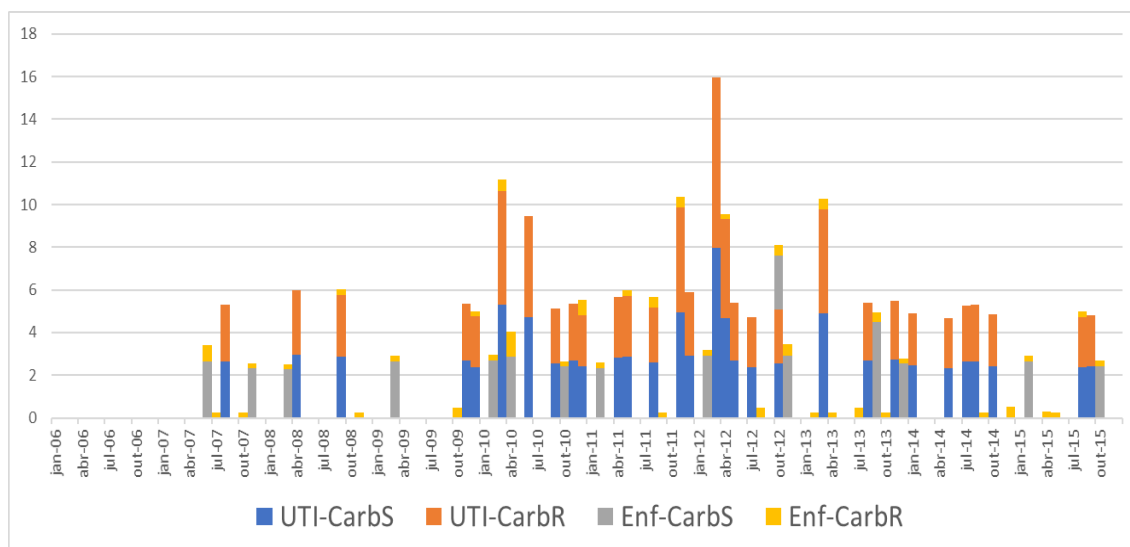


Figura 9. Série temporal de incidência (por 10.000 pacientes-dia) das infecções da corrente sanguínea por *A. baumannii* no Hospital Universitário Walter Cantídeo (Fortaleza-CE). UTI, Unidades de Terapia Intensiva; Enf, Enfermarias; Carb-R, carbapenem-resistentes; Carb-S, carbapenem-suscetíveis.

Figura 10 mostra *Boxplot* com a variação de incidência global de ISCAR para os hospitais do Estudo. Já os resultados de ajustes de modelos de Box-

Jenkins são apresentados na **Tabela 3**. Como se pode constatar, somente para o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu foi identificada sazonalidade, tanto para UTI quanto para enfermarias.

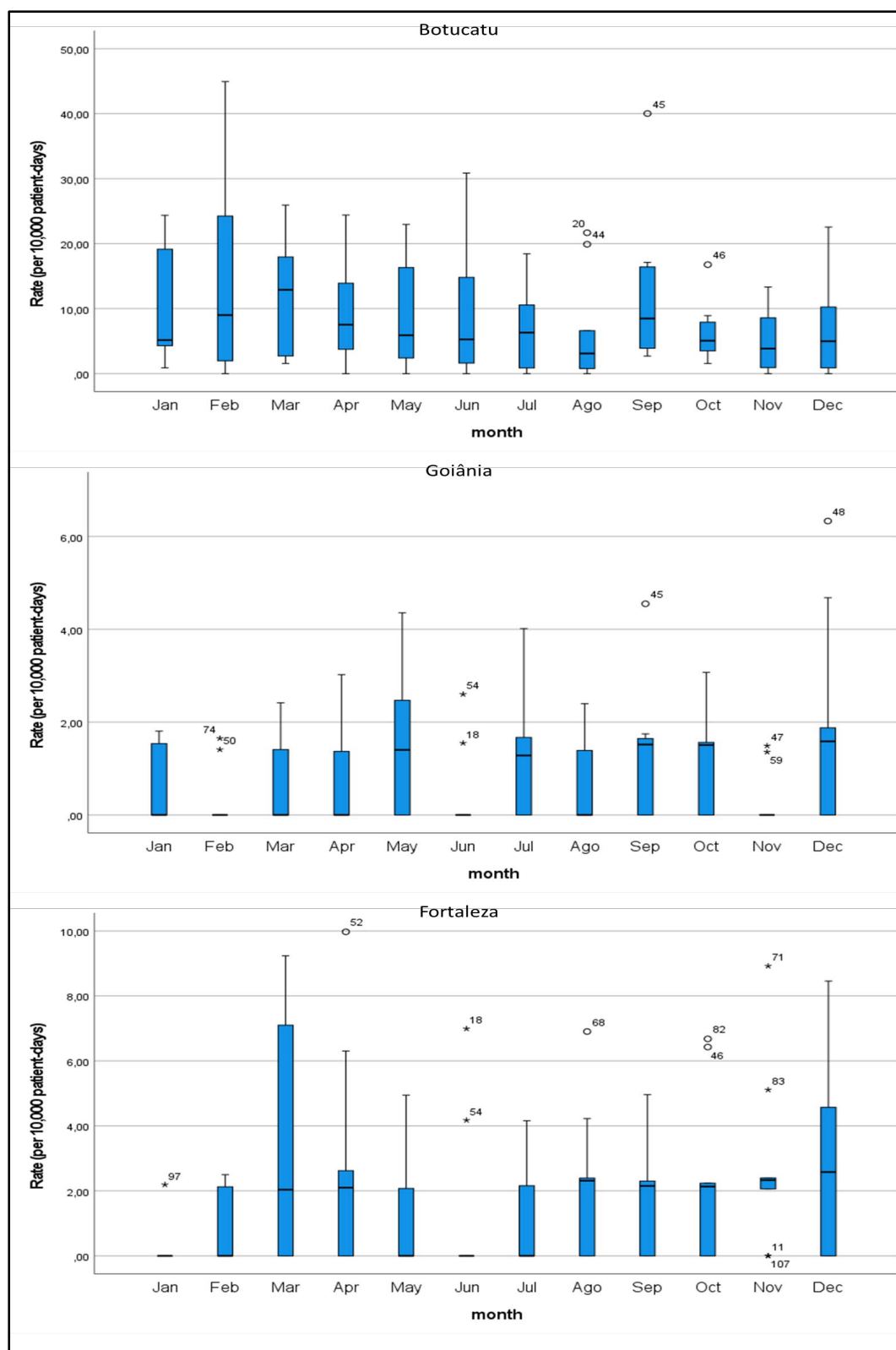


Figura 10. *Boxplot* mostrando variação mensal de incidência global de infecções da corrente sanguínea por *Acinetobacter baumannii* nos três hospitais do estudo.

Tabela 3. Coeficientes de autorregressão sazonal em modelos de Box-Jenkins ajustados para séries temporais de incidência.

<i>Coeficiente de autorregressão sazonal (Intervalo de Confiança 95%)</i>			
Unidade, Resistência	Botucatu	Goiânia	Fortaleza
UTI, carbapenem-suscetível	+0,24 (+0,06 a +0,42)	-0,03 (-11,34 a +11,29)	+0,09 (-0,05 a +0,23)
UTI, carbapenem-resistente	+0,19 (-0,01 a +0,39) *	+0,32 (+0,21 a +0,43)	+0,09 (-0,05 a +0,22)
UTI, total	+0,25 (+0,09 a +0,41)	+0,34 (+0,24 a +0,44)	+0,09 (- 0,05 a +0,23)
Enfermarias, carbapenem-suscetível	-0,01 (-0,16 a +0,17)	+ 0,08 (-0,10 a +0,25)	+0,06 (-0,12 a +0,25)
Enfermarias, carbapenem-resistente	+0,14 (-0,04 a +0,33)	- 0,06 (-0,42 a + 0,31)	-0,12 (-0,22 a +0,21)
Enfermarias, total	+0,27 (+0,12 a +0,41)	+0,04 (-0,14 a +0,23)	+0,07 (-0,14 a +0,28)
Total de ICSAB	+0,26 (+0,11 a +0,41)	+ 0,14 (-0,06 a +0,33)	+0,08 (-0,10 a +0,26)

Nota. Valores estatisticamente significantes ($p < 0,05$) estão apresentados em negrito. *Significância marginal ($p = 0,051$)

MODELOS DE DEPENDÊNCIA METEOROLÓGICA

A associação de taxas mensais com dados sobre dependência meteorológica foi analisada em modelos de regressão de Poisson. Os resultados para os três hospitais do estudo são mostrados na **Tabela 4**.

Como se pode constatar, a associação com temperatura em Botucatu foi claramente observada para ICSAB por isolados carbapenem-resistentes em enfermarias não climatizadas, assim como para o total de enfermarias e o agregado hospitalar. Por outro lado, diversas sub-análises obtiveram resultados “marginalmente significantes” (p-valores entre 0,05 e 0,10).

Tabela 4. Modelos multivariados de regressão de Poisson para associação entre características meteorológicas mensais e incidência de infecções da corrente sanguínea por *Acinetobacter baumannii*.

	Temperatura		Umidade		Pluviosidade	
	RT (IC95%)	p	RT (IC95%)	p	RT (IC95%)	p
Botucatu						
UTI - CarbS	1,06 (0,99-1,12)	0,08	0,99 (0,96-1,03)	0,96	0,99 (0,99-1,01)	0,22
UTI-CarbR	1,01 (0,95-1,07)	0,86	0,99 (0,96-1,02)	0,48	0,99 (0,99-1,00)	0,97
UTI-total	1,03 (0,99-1,08)	0,19	0,99 (0,97-1,01)	0,57	0,99 (0,99-1,00)	0,39
Enf-CarbS	1,03 (0,96-1,11)	0,43	1,00 (0,96-1,04)	0,84	1,00 (0,99-1,01)	0,87
Enf-CarbR	1,07 (1,01-1,15)	0,04	1,00 (0,96-1,04)	0,99	0,99 (0,99-1,00)	0,78
Enf-total	1,05 (1,01-1,10)	0,04	1,00 (0,98-1,03)	0,81	0,99 (0,99-1,00)	0,89
<i>Acinetobacter</i> total	1,05 (1,01-1,09)	0,006	0,99 (0,98-1,01)	0,32	0,99 (0,99-1,00)	0,85
Goiânia						
UTI - CarbS	2,25 (0,96-5,26)	0,06	1,11 (0,96-1,28)	0,15	0,98 (0,96-1,03)	0,09
UTI-CarbR	1,01 (0,79-1,28)	0,96	1,02 (0,98-1,07)	0,29	0,99 (0,99-1,00)	0,24
UTI-total	1,08 (0,86-1,36)	0,48	1,03 (0,99-1,07)	0,17	0,99 (0,98-1,00)	0,09
Enf-CarbS	1,23 (0,82-1,87)	0,31	0,96 (0,89-1,02)	0,16	1,01 (0,99-1,02)	0,06
Enf-CarbR	0,79 (0,57-1,08)	0,14	0,99 (0,93-1,04)	0,61	1,00 (0,99-1,01)	0,33
Enf-total	0,92 (0,73-1,18)	0,54	0,97 (0,93-1,01)	0,17	1,01 (0,99-1,01)	0,09
<i>Acinetobacter</i> total	1,00 (0,84-1,17)	0,97	0,99 (0,97-1,03)	0,97	1,00 (0,99-1,00)	0,89
Fortaleza						
UTI - CarbS	0,67 (0,11-4,02)	0,67	0,86 (0,62-1,21)	0,41	0,99 (0,97-1,02)	0,51
UTI-CarbR	1,27 (0,79-20,07)	0,32	0,98 (0,89-1,08)	0,72	0,99 (0,99-1,00)	0,74
UTI-total	1,21 (0,77-1,93)	0,41	0,98 (0,89-1,06)	0,57	0,99 (0,99-1,00)	0,67
Enf-CarbS	1,28 (0,57-2,85)	0,55	0,97 (0,86-1,08)	0,56	1,00 (0,99-1,01)	0,31
Enf-CarbR	1,17 (0,74-1,88)	0,49	0,99 (0,91-1,08)	0,88	0,99 (0,99-1,01)	0,81
Enf-total	1,19 (0,80-1,79)	0,38	0,98 (0,91-1,06)	0,64	1,00 (0,99-1,01)	0,75
<i>Acinetobacter</i> total	1,20 (0,88-1,63)	0,24	0,98 (0,93-1,03)	0,45	0,99 (0,99-1,00)	0,99

Nota. Dados significantes ($p < 0,05$) são ressaltados em caixa amarela, enquanto aqueles marginalmente significantes ($p \geq 0,5$ e $< 0,1$) são ressaltados em bege.

Discussão

Discussão

A caracterização de *Acinetobacter* spp. como patógeno sazonal tem sido recorrente na literatura científica. Como podemos observar no **Quadro 2**, diversas publicações têm enfatizado esse achado no ambiente hospitalar. Como se pode constatar, com raras exceções, as infecções por *A. baumannii* ou *Acinetobacter* spp apresentam padrões de sazonalidade, picos de verão e associação com temperatura externa.

Quadro 2. Publicações relatando sazonalidade de *Acinetobacter baumannii* em ambiente hospitalar.

Autores	País	Achados
Retailliau <i>et al</i> (1979) ⁴⁵	Estados Unidos	Crescimento recente de infecções por <i>Acinetobacter</i> spp, com picos no verão.
Smith (1979) ⁴⁶	Estados unidos	Aumento sazonal na incidência de infecções por <i>Acinetobacter</i> spp
Smego Jr (1985) ⁴⁷	Estados Unidos	Aumento da incidência de infecções por <i>Acinetobacter</i> spp no período de julho a setembro (verão)
Gerner-Smidt (1987) ⁴⁸	Dinamarca	Não identificou sazonalidade em infecções por <i>Acinetobacter</i> spp.
Christie <i>et al</i> (1995) ⁴⁹	Estados Unidos	Aumento de verão nas infecções, causados por múltiplas cepas de <i>Acinetobacter</i> spp.
Siau <i>et al</i> (1996) ⁵⁰	China	Aumento de infecções no verão, causados por múltiplas cepas de <i>Acinetobacter</i> spp.
McDonald <i>et al</i> (1999) ³³	Estados Unidos	Aumento de infecções nosocomiais por <i>Acinetobacter baumannii</i> em meses quentes.
Gales <i>et al</i> (2001) ⁵¹	Brasil	Aparente sazonalidade em <i>Acinetobacter baumannii</i> em análise multicêntrica de isolados.
Pereneceovich <i>et al</i> (2008) ³⁴	Estados Unidos	“Picos de verão” na infecção por vários bacilos Gram-negativos, incluindo <i>Acinetobacter</i> spp.
Eber <i>et al</i> (2011) ⁵²	Estados Unidos	“Picos de verão” na infecção por vários bacilos Gram-negativos, incluindo <i>Acinetobacter</i> spp.
Fukuta <i>et al</i> (2012) ⁵³	Estados Unidos	Sazonalidade em <i>Acinetobacter baumannii</i> multidroga-sensível, mas não em multidroga-resistente.

Fortaleza <i>et al</i> (2014) ³⁹	Brasil	Sazonalidade e associação com temperatura em infecções da corrente sanguínea causadas por vários bacilos Gram-negativos, especialmente por <i>A. baumannii</i> .
Caldeira <i>et al</i> (2015) ⁴⁰	Brasil	A temperatura média dos 7 dias prévios à coleta de hemoculturas positivas era mais alta quando os resultados isolavam <i>Acinetobacter baumannii</i> .
Hurley (2016) ⁵⁴	Global (meta-análise)	Variação sazonal na incidência de pneumonias associadas à ventilação mecânica, causadas por <i>Acinetobacter baumannii</i> .
da Silveira <i>et al</i> (2018) ⁵⁵	Brasil	Taxas máximas de infecções por <i>A. baumannii</i> foram identificadas em meses com maior temperatura média, tanto em unidades climatizadas como em não climatizadas.
Kim <i>et al</i> (2018) ⁵⁶	Coréia do Sul	Aumento no verão em infecções por <i>Acinetobacter</i> spp diagnosticadas na comunidade, mas nas quais não era possível excluir origem nosocomial.
Rodrigues <i>et al</i> (2019) ⁵⁷	Brasil	Em estudo caso-caso, o verão e altas temperaturas foram associados a maior incidência de infecções da corrente sanguínea por <i>Acinetobacter baumannii</i> .
Burnham <i>et al</i> (2019) ⁵⁸	Estados Unidos	Aumento de 50% a 100% de infecções por <i>Acinetobacter baumannii</i> durante o verão.
Kritsotakis <i>et al</i> (2020) ⁵⁹	Global (meta-análise)	Padrão consistente de sazonalidade de infecções nosocomiais por <i>Acinetobacter baumannii</i> .
Gong <i>et al</i> (2020) ⁶⁰	China	Menor incidência e menor mortalidade de infecções por <i>Acinetobacter baumannii</i> em pacientes mantidos em uma ala climatizada de uma unidade de terapia intensiva.

A relação com climatização, no entanto, é mais complexa. Enquanto alguns estudos identificam “picos de verão” mesmo em unidades com controle climático^{33,34,52,55,58}, outros não encontraram evidência clara deste fenômeno quando o ambiente era climatizado^{39,40}. O estudo de Gong *et al*⁶⁰ leva essa evidência a um significado prático. Naquele estudo, não somente os pacientes internados em área climatizada da UTI adquiriram menos infecções por *A. baumannii*. Também para os já infectados por essa bactéria, o prognóstico de sobrevida e cura era melhor quando estes eram tratados na área com controle climático.

Nossos achados se inserem de forma interessante nesse contexto. Observamos que a incidência de infecções de corrente sanguínea por *A. baumannii* foi mais regular (com ocorrência em quase todos os meses) em Botucatu-SP, enquanto os hospitais de Goiânia e Fortaleza apresentaram diversos meses sem identificação dessas infecções. Embora não seja possível concluir a partir de nossos dados, não descartamos a hipótese de menor sensibilidade tanto para coleta de hemoculturas quanto para isolamento do agente naqueles hospitais.

Reforçando essa última teoria, temos o fato de que a incidência de *A. baumannii* em geral foi constatada, de forma crescente, à medida que os hospitais se distanciavam da linha do Equador (Fortaleza – Goiânia – Botucatu). Isso está em desacordo com o estudo multicêntrico global de Fisman *et al*³⁷, que identificou maior incidência de infecções da corrente sanguínea causadas por bacilos Gram-negativos à medida que os hospitais se aproximavam dessa linha. É importante aqui ressaltar que o trabalho de Fisman incluiu dados de diversos hospitais do Brasil. No entanto, não resta claro se outros bacilos Gram-negativos (que não *Acinetobacter* spp) predominaram. Uma vez que estudos do nosso grupo demonstraram competição ecológica entre patógenos nosocomiais⁶¹, é possível supor que o predomínio de outros microrganismos (ex.: enterobactérias) tenha reduzido a incidência de *A. baumannii*.

A baixa incidência reduz a possibilidade de identificar sazonalidade em séries temporais. Podemos observar que mesmo a super-estratificação (divisão entre carbapenem resistente e suscetível, em unidades climatizadas e não climatizadas) reduziu o poder estatístico para identificar a associação com

temperatura. Esta foi demonstrada em Botucatu quando realizamos regressão de Poisson para incidência global de *A. baumannii*.

Concentrando nosso interesse em Botucatu, percebemos que a sazonalidade em modelos de Box-Jenkins foi detectada para: *A. baumannii* carbapenem-suscetível e carbapenem-resistente em UTI, e *A. baumannii* carbapenem-sensível nas enfermarias. Em nenhum dos outros hospitais os modelos identificaram coeficientes estatisticamente significantes para sazonalidade. A identificação mais detalhada de aspectos climáticos dos municípios sede dos hospitais deste estudo pode trazer novos *insights* para a análise. Como veremos adiante, a amplitude térmica em Botucatu supera em muito aquela de Goiânia e Fortaleza (que permanecem quentes a maior parte do ano; vide pt.climate-data.org)

O aspecto da resistência merece discussão. Christie *et al*⁴⁹ e Fukuta *et al*⁵³ sugerem que a sazonalidade é mais pronunciada em isolados multidroga-suscetíveis que em multidroga-resistentes. Com base em seus achados, teorizam que o aumento de verão na incidência de infecções por *A. baumannii* é decorrente de cepas trazidas da comunidade para o hospital. Ou seja, o calor aumentaria a colonização de pessoas da comunidade (inclusive profissionais da saúde), que por sua vez introduziriam essas cepas “comunitárias” nos serviços de saúde. No entanto, os achados de diversas pesquisas do nosso grupo^{55,57} não confirmaram esse resultado, encontrando sazonalidade pronunciada em isolados carbapenem-resistentes. Dados do presente estudo parecem corroborar a hipótese de sazonalidade das cepas resistentes, embora nos modelos de Box-Jenkins essa sazonalidade tenha sido marginal nas unidades climatizadas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu.

Os resultados da sazonalidade não corresponderam com exatidão aos achados da análise de regressão de Poisson, usando parâmetros climáticos como preditores. Alguns aspectos podem ser responsáveis por essas descobertas. Primeiramente, deve-se observar que os dados foram obtidos de estações meteorológicas localizadas na mesma cidade (mas não dentro ou nas proximidades) dos hospitais do estudo. Portanto, eles não refletem necessariamente, por exemplo, temperatura e umidade dentro das enfermarias do hospital. Essa diferença é obviamente mais relevante para as UTIs climatizadas, embora estudos anteriores de nosso grupo tenham encontrado associação da temperatura fora dos hospitais com a incidência de ICSAB nessas unidades.

Outro aspecto confundidor é a diferença geral na incidência de ICSAB entre os hospitais do estudo, que pode ter reduzido o poder estatístico para detecção de sazonalidade e associação com temperatura. Além disso, a variação da temperatura entre os meses (e estações) foi maior em Botucatu (desvio padrão [DP], 3,3°C) do que em Goiânia (DP, 1,5°C) e Fortaleza (DP, 0,7°C). Isso significa que quanto mais baixa for a latitude, menores serão as mudanças de temperatura ao longo do ano. A amplitude térmica parece ser um fator primordial na geração da sazonalidade de *A. baumannii*.

Por fim, existem potenciais determinantes da sazonalidade que não estão diretamente associados ao clima, como o déficit de recursos humanos no verão, a presença de novos alunos e médicos residentes ou mesmo a alteração de doenças que levam à internação hospitalar. Todos esses fatores requerem investigação adicional, embora um estudo anterior não tenha encontrado impacto da gravidade da doença dos pacientes ou comorbidades na sazonalidade

das infecções de corrente sanguínea causadas por bacilos Gram-negativos (incluindo *A. baumannii*).⁵⁷

Nosso estudo é limitado pelo pequeno número de hospitais incluídos. No entanto, conseguimos analisar uma extensa série temporal por diferentes métodos que investigaram tanto sazonalidade quanto correlação com dados meteorológicos. Trabalhos futuros, com bases nacionais, podem ampliar nosso conhecimento sobre a sazonalidade de infecções por *A. baumannii* e a importância da climatização na prevenção, controle e tratamento dessas síndromes infecciosas.

Conclusão

Conclusão

- Infecções de corrente sanguínea por *Acinetobacter baumannii* (ICSAB) foram mais incidentes no Hospital localizado em Botucatu que naqueles de Goiânia e Fortaleza.
- Análises de Box-Jenkins mostraram sazonalidade de ICSAB tanto em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) quanto em Enfermarias não climatizadas no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu.
- Nas mesmas análises, somente ICSAB em UTIs foram sazonais no Hospital da Universidade Federal de Goiânia, e não houve qualquer sazonalidade geral ou de subgrupos no Hospital Universitário Walter Cantídio (Fortaleza, Ceará).
- Em modelos de regressão de Poisson, somente no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu se identificou associação entre temperatura e incidência de ICSAB. Essa foi constatada para unidades não climatizadas e para a incidência global agregada.
- Os achados sugerem que amplitude térmica e alta incidência são fatores determinantes da sazonalidade de ICSAB, e que um controle mais estrito da temperatura pode contribuir para prevenção e controle dessas infecções.

Referências

Referências

1. Pittet D, Donaldson L. Challenging the world: patient safety and health care-associated infection. *Int J Qual Health Care*. 2006; 18: 4-8.
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Report on the burden of healthcare-associated infections worldwide. Geneva: World Health Organization, 2011.
3. 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;377:228-41.
4. Prade SS, Oliveira ST, Rodriguez R, Nunes FA, Netto EM, Pereira M. Estudo brasileiro da magnitude das infecções hospitalares em hospital terciário. *Rev Cont Inf Hosp* 1995; 2:11-24.
5. 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: 311-15.
6. Dudeck MA, Weiner LM, Allen-Bridson K, Malpiedi PJ, Peterson KD, Pollock DA, Sievert DM, Edwards JR. National Healthcare Safety Network (NHSN) report, data summary for 2012, Device-associated module. *Am J Infect Control*. 2013;41:1148-66.
7. Padoveze MC, Fortaleza CM, Kiffer C, Barth AL, Carneiro IC, Giamberardino HI, Rodrigues JL, Santos Filho L, de Mello MJ, Pereira MS,

- Gontijo Filho P, Rocha M, de Medeiros EA, Pignatari AC. Structure for prevention of health care-associated infections in Brazilian hospitals: A countrywide study. *Am J Infect Control*. 2016;44:74-9.
8. Livermore D. Bacterial Resistance: Origins, Epidemiology, and Impact. *Clin Infect Dis*. 2003; 36(Supplement 1): S11-S23.
 9. Verghese S, Madhusudhan B, Senthil MS, Thabitha C, Leelavathy S, Padmaja P, Madhusudhan K. Chronic postoperative wound infection caused by *Mycobacterium fortuitum* complex. *J Commun Dis*. 2007;39:257-9.
 10. Rice LB. Progress and challenges in implementing the research on ESKAPE pathogens. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31 (Suppl 1):S7-10.
 11. Falagas ME, Bliziotis IA. Pandrug-resistant Gram-negative bacteria: the dawn of the post-antibiotic era? *Int J Antimicrob Agents*. 2007;29:630-6.
 12. Pratt R. Preparation for a post antibiotic era must start now. *Nurs Times*. 2010;106:26.
 13. Hawkey PM, Jones AM. The changing epidemiology of resistance. *J Antimicrob Chemother*. 2009;64 (Suppl 1):i3-10.
 14. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, Scheld M, Spellberg B, Bartlett J. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1-12.
 15. Pendleton JN, Gorman SP, Gilmore BF. Clinical relevance of the ESKAPE pathogens. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013;11:297-308.
 16. Mendelson M, Røttingen JA, Gopinathan U, Hamer DH4, Wertheim H5, Basnyat B, Butler C, Tomson G, Balasegaram M. Maximising access to

- achieve appropriate human antimicrobial use in low-income and middle-income countries. *Lancet*. 2016;387:188-98.
17. Ocan M, Obuku EA, Bwanga F, Akena D, Richard S, Ogwal-Okeng J, Obua C. Household antimicrobial self-medication: a systematic review and meta-analysis of the burden, risk factors and outcomes in developing countries. *BMC Public Health*. 2015;15:742.
 18. Lipsitch M, Samore MH. Antimicrobial use and antimicrobial resistance: a population perspective. *Emerg Infect Dis*. 2002;8:347-54.
 19. Doan TN, Kong DC, Kirkpatrick CM, McBryde ES. Optimizing hospital infection control: the role of mathematical modeling. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35:1521-30.
 20. Howard A, O'Donoghue M, Feeney A, Sleator RD. *Acinetobacter baumannii*: an emerging opportunistic pathogen. *Virulence*. 2012;3:243-50.
 21. Doughari HJ, Ndakidemi PA, Human IS, Benade S. The ecology, biology and pathogenesis of *Acinetobacter* spp.: an overview. *Microbes Environ*. 2011;26:101-12.
 22. Vrancianu CO, Gheorghe I, Czobor IB, Chifiriuc MC. Antibiotic Resistance Profiles, Molecular Mechanisms and Innovative Treatment Strategies of *Acinetobacter baumannii*. *Microorganisms*. 2020 ;8:935.
 23. Vázquez-López R, Solano-Gálvez SG, Juárez Vignon-Whaley JJ, Abello Vaamonde JA, Padró Alonzo LA, Rivera Reséndiz A, Muleiro Álvarez M, Vega López EN, Franyuti-Kelly G, Álvarez-Hernández DA, Moncaleano Guzmán V, Juárez Bañuelos JE, Marcos Felix J, González Barrios JA, Barrientos Fortes T. *Acinetobacter baumannii* Resistance: A Real Challenge for Clinicians. *Antibiotics (Basel)*. 2020;9:205.

24. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Boletim de Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde nº 12 Rede Nacional de Monitoramento da Resistência Microbiana em Serviços de Saúde - Rede RM. Brasília, ANVISA, 2015.
25. Labarca JA, Salles MJ, Seas C, Guzmán-Blanco M. Carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in the nosocomial setting in Latin America. *Crit Rev Microbiol*. 2016;42:276-92.
26. Hippocrates. On airs, waters, places (transl. Francis Adams). In: Maynard Hutchins (Editor). Great books of the western world, by Encyclopaedia Britannica. Chicago (University of Chicago Press), 1952: 9-19. [original, circa 400 a.C.]
27. Fisman DN. Seasonality of infectious diseases. *Annu Rev Public Health*. 2007;28:127-43.
28. Stoddard ST, Wearing HJ, Reiner RC Jr, Morrison AC, Astete H, Vilcarromero S4, Alvarez C5, Ramal-Asayag C6, Sihuinchu M7, Rocha C4, Halsey ES, Scott TW, Kochel TJ, Forshey BM. Long-term and seasonal dynamics of dengue in Iquitos, Peru. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8:e3003.
29. Fisman D. Seasonality of viral infections: mechanisms and unknowns. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:946-54.
30. Azevedo LC, Toscano CM, Bierrenbach AL. Bacterial Meningitis in Brazil: Baseline Epidemiologic Assessment of the Decade Prior to the Introduction of Pneumococcal and Meningococcal Vaccines. *PLoS One*. 2013;8:e64524.

31. Rice PS. Ultra-violet radiation is responsible for the differences in global epidemiology of chickenpox and the evolution of varicella-zoster virus as man migrated out of Africa. *Virol J.* 2011;8:189.
32. Richet H. Seasonality in Gram-negative and healthcare-associated infections. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:934-40.
33. McDonald LC, Banerjee SN, Jarvis WR. Seasonal variation of *Acinetobacter* infections: 1987-1996. Nosocomial Infections Surveillance System. *Clin Infect Dis* 1999;29:1133-7.
34. Perencevich EN, McGregor JC, Shardell M et al. Summer Peaks in the Incidences of Gram-Negative Bacterial Infection Among Hospitalized Patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29:1124-31.
35. Kaier K, Frank U, Conrad A, Meyer E. Seasonal and ascending trends in the incidence of carriage of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species in 2 German hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31:1154-9.
36. Anderson DJ, Richet H, Chen LF et al. Seasonal variation in *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection on 4 continents. *J Infect Dis.* 2008 ;197:752-6.
37. Fisman D, Patrozou E, Carmeli Y, Perencevich E, Tuite AR, Mermel LA; Geographical Variability of Bacteremia Study Group. Geographical variability in the likelihood of bloodstream infections due to gram-negative bacteria: correlation with proximity to the equator and health care expenditure. *PLoS One.* 2014;9:e114548.
38. Leekha S, Diekema DJ, Perencevich EN. Seasonality of staphylococcal infections. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:927-33.

39. Fortaleza CM, Caldeira SM, Moreira RG, Akazawa RT, Corrente JE, Souza LR, Cunha AR. Tropical healthcare epidemiology: weather determinants of the etiology of bloodstream infections in a Brazilian hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014;35:85–88.
40. Caldeira SM, Cunha AR, Akazawa RT, Moreira RG, Souza Ldo R, Fortaleza CM. Weather parameters and nosocomial bloodstream infection: a case-referent study. *Rev Saude Publica*. 2015;49:19.
41. Ramos GP, Rocha JL, Tuon FF. Seasonal humidity may influence *Pseudomonas aeruginosa* hospital-acquired infection rates. *Int J Infect Dis*. 2013; 17:e757-61.
42. Cohen AL, Calfee D, Fridkin SK, Huang SS, Jernigan JA, Lautenbach E, Oriola S, Ramsey KM, Salgado CD, Weinstein RA; Society for Healthcare Epidemiology of America and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Recommendations for metrics for multidrug-resistant organisms in healthcare settings: SHEA/HICPAC Position paper. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29:901-13.
43. Box GE, Jenkins GM. *Time Series Analysis: Forecasting and Control*. Wiley, 2008.
44. Hayat MJ, Higgins M. Understanding poisson regression. *J Nurs Educ*. 2014;53:207-15.
45. Retalliau HF, Hightower AW, Dixon RE, Allen JR. *Acinetobacter calcoaceticus*: a nosocomial pathogen with an unusual seasonal pattern. *J Infect Dis*. 1979;139:371-5.
46. Smith PW. Seasonal incidence of *Acinetobacter* infection. *J Infect Dis*. 1979;140:275-6.

47. Smego RA Jr. Endemic nosocomial *Acinetobacter calcoaceticus* bacteremia. Clinical significance, treatment, and prognosis. *Arch Intern Med*. 1985;145:2174-9.
48. Gerner-Smidt P. Endemic occurrence of *Acinetobacter calcoaceticus* biovar anitratus in an intensive care unit. *J Hosp Infect*. 1987;10:265-72.
49. Christie C, Mazon D, Hierholzer W Jr, Patterson JE. Molecular heterogeneity of *Acinetobacter baumannii* isolates during seasonal increase in prevalence. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1995;16:590-4.
50. Siau H, Yuen KY, Wong SS, Ho PL, Luk WK. The epidemiology of *acinetobacter* infections in Hong Kong. *J Med Microbiol*. 1996;44:340-7.
51. Gales AC, Jones RN, Forward KR, Liñares J, Sader HS, Verhoef J. Emerging importance of multidrug-resistant *Acinetobacter* species and *Stenotrophomonas maltophilia* as pathogens in seriously ill patients: geographic patterns, epidemiological features, and trends in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-1999). *Clin Infect Dis*. 2001;32 Suppl 2:S104-13.
52. Eber MR, Shardell M, Schweizer ML, Laxminarayan R, Perencevich EN. Seasonal and temperature-associated increases in gram-negative bacterial bloodstream infections among hospitalized patients. *PLoS One*. 2011;6:e25298.
53. Fukuta Y, Clarke LG, Shields RK, Wagener MM, Pasculle AW, Doi Y. Lack of seasonality in the occurrence of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* complex. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012; 33:1051-2.

54. Hurley JC. World-wide variation in incidence of *Acinetobacter* associated ventilator associated pneumonia: a meta-regression. *BMC Infect Dis.* 2016;16:577.
55. da Silveira M, da Silva LP, de Oliveira Emídio ZP, Fortaleza CMCB. Weather, climate control, and imipenem-resistance in *Acinetobacter baumannii*: an ecological approach. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2018;39:1133-1135.
56. Kim YA, Kim JJ, Won DJ, Lee K. Seasonal and Temperature-Associated Increase in Community-Onset *Acinetobacter baumannii* Complex Colonization or Infection. *Ann Lab Med.* 2018;38:266-270.
57. Rodrigues FS, Clemente de Luca FA, Ribeiro da Cunha A, Fortaleza CMCB. Season, weather and predictors of healthcare-associated Gram-negative bloodstream infections: a case-only study. *J Hosp Infect.* 2019;101:134-141.
58. Burnham JP, Feldman MF, Calix JJ. Seasonal Changes in the Prevalence of Antibiotic-Susceptible *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* Complex Isolates Result in Increased Multidrug Resistance Rates During Winter Months. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6:ofz245.
59. Kritsotakis EI, Groves-Kozhageldiyeva A. A systematic review of the global seasonality of infections caused by *Acinetobacter* species in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26:553-562.
60. Gong Z, Li J, Luo H, Zhan D, Liu X, Gao C, Huang J, Qian Y, Song Y, Quan W, An S, Tian Y, Hu Z, Sun J, Yuan H, Jiang R. Low-temperature laminar flow ward for the treatment of multidrug resistance *Acinetobacter baumannii* pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39:877-887.

61. Lastoria LC, Caldeira SM, Moreira RG, Akazawa RT, Maion JC, Fortaleza CM. Ecological competition and the incidence of *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections in a teaching hospital in Southeastern Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2014;47:583-8.

Apêndices

Apêndices

1. Artigo submetido ao periódico *Infection Control and Hospital Epidemiology*.
2. Parecer do Comitê de Ética da Faculdade de Medicina de Botucatu (Centro coordenador).

Infection Control and Hospital Epidemiology

Seasonality and weather dependance of Acinetobacter baumannii complex bloodstream infections in different climates in Brazil.

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Full Title:	Seasonality and weather dependance of Acinetobacter baumannii complex bloodstream infections in different climates in Brazil.
Short Title:	Acinetobacter baumannii seasonality, Brazil
Article Type:	Original Article
Corresponding Author:	Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza, MD, PhD Faculdade de Medicina de Botucatu - Univ Estadual Paulista (UNESP) Botucatu, Sao Paulo BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Faculdade de Medicina de Botucatu - Univ Estadual Paulista (UNESP)
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Sebastião Pires Ferreira Filho, MD, MSc
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Sebastião Pires Ferreira Filho, MD, MSc
	Milca Severino Pereira, RN, PhD
	Jorge Luiz Nobre Rodrigues, MD, PhD
	Raul Borges Guimarães, PhD
	Antonio Ribeiro da Cunha
	José Eduardo Corrente, PhD
	Antonio Carlos Campos Pignatari, MD, PhD
	Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza, MD, PhD
Order of Authors Secondary Information:	
Abstract:	Objective : To analyze the impact of seasons, weather parameters and climate control on the incidence and carbapenem-resistance in Acinetobacter baumannii complex bloodstream infections (ABBSI) in hospitals from regions with different climates in Brazil. Design : Ecologic study. Methods : We studied monthly incidence rates (years 2006-2015) of ABBSI from hospitals in cities from different macro-regions in Brazil: Fortaleza (Ceará State, Northeast region), Goiânia (Goiás State, Middle-west) and Botucatu (São Paulo State, Southeast). Box-Jenkins models were fitted to assess seasonality, and the impact of weather parameters was analyzed in Poisson Regression models. Separate analyses were performed for carbapenem-resistant versus carbapenem-susceptible isolates, as well as for infections occurring in climate-controlled intensive care units (ICUs) versus non-climate-controlled wards. Results : The seasonality was identified for ABSSI ICUs in the Hospitals from Botucatu and Goiânia. In the Botucatu hospital, where there was overall seasonality for both resistance groups, as well as for wards without climate control. In that hospital, the overall incidence was associated with higher temperature (incidence rate ratio for each Celsius degree, 1.05; 95% Confidence Interval, 1.01-1.09; P =.006). Weather parameters were not associated with ABBSI in the hospitals from Goiânia and Fortaleza. Conclusion : Seasonality was found in the hospitals with higher ABBSI incidence and located in regions with greater thermal amplitude. Strict temperature control may be a

tool for prevention of *A. baumannii* infections in healthcare settings.

COVER LETTER

To the Editor –

We are submitting the manuscript title “Seasonality and weather dependance of *Acinetobacter baumannii* complex bloodstream infections in different climates in Brazil.” This study presents seasonality analysis and models of association of incidence rates with weather parameters. We found that thermal amplitude (rather than average temperature) characterizes the seasonality of healthcare-associated infections caused by *A. baumannii*.

This multicenter study was approved by local ethics committee. All authors participated equally in the study, and they also state that they have no conflict of interest regarding this research. This study has not been submitted elsewhere for publication

Yours,

The authors

Article type: Original article

Title: Seasonality and weather dependance of *Acinetobacter baumannii* complex bloodstream infections in different climates in Brazil.

Abbreviated title: *Acinetobacter baumannii* seasonality, Brazil

Authors

Sebastião Pires Ferreira Filho¹, MD, MSc

Milca Severino Pereira², RN, PhD

Jorge Luiz Nobre Rodrigues³, MD, PhD

Raul Borges Guimarães⁴, PhD

Antônio Ribeiro da Cunha⁵, PhD

José Eduardo Corrente⁶, PhD

Antônio Carlos Campos Pignatari⁷, MD, PhD

Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza, MD¹, PhD

Authors' affiliations

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

²Depatment of Nursing, Pontifical Catholic University of Goiás (PUCG). City of Goiânia, Goiás State, Brazil.

³Center of Health Sciences, Federal University of Ceará (UFC). City of Fortaleza, Ceará State, Brazil.

⁴ Department of Geography, Faculty of Sciences and Technology, São Paulo State University (UNESP). City of Presidente Prudente, São Paulo State, Brazil.

⁵Department of Soil and Environmental Resources, Faculty of Agronomical Sciences, São Paulo State University (UNESP). City of Botucatu, São Paulo State, Brazil.

⁶ Department of Biostatistics, Botucatu Institute of Biosciences, São Paulo State University (UNESP). City of Botucatu, São Paulo State, Brazil.

⁷ Department of Medicine, São Paulo Federal University (UNIFESP). City of São Paulo, São Paulo State, Brazil.

Word count: 1344

Corresponding author

Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza

Departamento de Doenças Infecciosas, Faculdade de Medicina de Botucatu

Street address: Avenue Professor Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n

City of Botucatu, São Paulo State, Brazil

CEP/ZIP CODE: 18618-687

Phone: +55 14 3880 1284

Email: carlos.fortaleza@unesp.br

Abstract

Objective: To analyze the impact of seasons, weather parameters and climate control on the incidence and carbapenem-resistance in *Acinetobacter baumannii* complex bloodstream infections (ABBSI) in hospitals from regions with different climates in Brazil.

Design: Ecologic study.

Methods: We studied monthly incidence rates (years 2006-2015) of ABBSI from hospitals in cities from different macro-regions in Brazil: Fortaleza (Ceará State, Northeast region), Goiânia (Goiás State, Middle-west) and Botucatu (São Paulo State, Southeast). Box-Jenkins models were fitted to assess seasonality, and the impact of weather parameters was analyzed in Poisson Regression models. Separate analyses were performed for carbapenem-resistant versus carbapenem-susceptible isolates, as well as for infections occurring in climate-controlled intensive care units (ICUs) versus non-climate-controlled wards.

Results: The seasonality was identified for ABSSI ICUs in the Hospitals from Botucatu and Goiânia. In the Botucatu hospital, where there was overall seasonality for both resistance groups, as well as for wards without climate control. In that hospital, the overall incidence was associated with higher temperature (incidence rate ratio for each Celsius degree, 1.05; 95% Confidence Interval, 1.01-1.09; $P=.006$). Weather parameters were not associated with ABBSI in the hospitals from Goiânia and Fortaleza.

Conclusion: Seasonality was found in the hospitals with higher ABBSI incidence and located in regions with greater thermal amplitude. Strict temperature control may be a tool for prevention of *A. baumannii* infections in healthcare settings.

Keywords

Acinetobacter baumannii; bloodstream infections; resistance to carbapenems; seasonality

Introduction

Despite their specific characteristics, healthcare-associated infections (HCAIs) can share some epidemiological determinants with those that occur in the community. Seasonality, increasingly identified in recent studies, is one example.¹ It is prominent in bloodstream infections caused by Gram-negative bacilli (GNB), which have been linked to proximity to the equator², summer season³ and high environmental temperatures measured either within⁴ or outside hospitals.⁵

This latter aspect is one of the gaps in our current understanding of HCAIs seasonality, since GNB incidence increases during warm periods even within units that are climate-controlled (and thus expected not to present relevant temperature variations).^{1,6,7} Some authors have theorized an influx from reservoirs outside healthcare settings, on the basis of greater seasonality of multidrug-susceptible (as opposed to multidrug resistant, supposedly “hospital-borne”) GNB⁸ or on molecular heterogeneity of summer strains (which suggests multiple sources).⁹ However, those findings were not supported by other studies, especially those pointing to relevant “summer peaks” of multidrug-resistant GNB infections.^{6,7,10}

Acinetobacter baumannii complex bloodstream infections (ABBSI) stand out among GNB HCAIs for their striking seasonal pattern.¹¹ They pose therefore unique opportunities to assess HCAIs seasonality. With that in mind, we conducted an ecological study aimed at analyzing how that seasonality of ABBSI varies in different climates, as well as its association with antimicrobial resistance and climate control in hospital units.

Methods

Study settings.

This study was conducted in three hospitals from cities located in different macro-regions of Brazil: Fortaleza (Ceará State, Northeast region), Goiânia (Goiás State, Middle-west) and Botucatu (São Paulo State, Southeast). In all hospitals, Intensive Care Units (ICUs) were climate-controlled, while other wards were not climatized.

Figure 1 presents the geographic distribution of those cities within the map of Brazil. Geographic and climate aspects of those cities are presented in **Table 1**. The study cities differed from each other in the Köppen-Geiger climate classification, according to the Brazil's "National Institute for Spatial Research" (INPE, www.inpe.br).¹²

Study data

Monthly incidence rates of ABBSI (per 10,000 patient-days) were calculated for each hospital. Separate rates were calculated for carbapenem-susceptible and carbapenem-resistant *A. baumannii*, as well as for units with or without climate control. Weather parameters (monthly average temperature and humidity, monthly aggregated rainfall) were obtained from INPE climate database.

Time series analysis

Incidence rate series were fitted to stochastic, Box-Jenkins models (Seasonal Autoregressive Integrated Moving Average [SARIMA]).¹³ Those models allowed us to assess statistically the correlations both with data from immediately preceding

months and seasons in preceding years. Briefly, models were configured in the usual SARIMA(p,d,q)(P,D,Q)m format using the following trend elements: trend autoregression order (p), 1; trend difference order (d), 0; trend moving average order (q), 0; seasonal autoregressive order (P), 1; seasonal difference order (D), 0; seasonal moving average order (Q), 0; number of time steps (m), 12. Therefore, we attempted to fit our times series to the models parameters: SARIMA (1,0,0)(1,0,0)12.

Models of weather dependence

Multivariable Poisson regression models were analyzed with average monthly temperature and humidity, as well as aggregate monthly rainfall as independent variables and monthly rates as outcomes. Both Poisson regression an time series analyses were conducted using STATA 14 software (StataCorp, College Station, TX).

Results

The aggregate incidence of ABSSI in the study period (for each type of hospital unit and pattern of carbapenem-resistance) is presented in **Table 2**. Briefly, the Botucatu hospital presented higher overall incidence, but also a greatest proportion of carbapenem-susceptible isolates (especially in years before 2011), when compared to the other two hospitals.

Results from the Box-Jenkins models are presented in **Table 3**. Briefly seasonality was identified for ABSSI in ICUs in the Hospitals from Botucatu and Goiânia. In the

1 Botucatu hospital, there was also overall seasonality for both resistance groups, as
2 well as for wards without climate control.
3

4
5 In the Poisson regression analysis (**Table 4**), we found significant association of
6 temperature with carbapenem-resistant and overall ABBSI in non-climate-
7 controlled units in the Botucatu hospital. There was also a similar association when
8 we used overall hospital incidence of ABBSI as outcome. No association with
9 weather was found for the other study hospitals.
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20

21 **Discussion**

22
23 Brazil is a huge country with an area of 8.5 million square kilometers and 200
24 million inhabitants, distributed 27 states located in five macro-regions. Climates
25 range from equatorial in the Amazon basin to temperate in the South region. There
26 are great socioeconomic differences, with poorer areas in the North/Northeast and
27 more developed states in the South/Southeast.¹⁴ Some community-associated
28 infectious diseases are restricted to a climate or biome (e.g., malaria in Amazon),
29 while other occur seasonally in most areas (e.g., Dengue fever).¹⁵ Among all this
30 complexity, one may wonder how geography and climate impact on the
31 epidemiology of HCAs occurring in circa 6,000 hospitals in Brazil.
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45

46 *A. baumannii* complex infections are hyperendemic in Brazilian hospitals.¹⁶ As in
47 other countries, they preferentially affect critically ill patients, undergoing invasive
48 procedures or carrying invasive devices.^{11,17} Our study aimed, therefore, at
49 comparing the impact of season and weather on ABBSI incidence in areas that were
50 both geographically distant and presented different climates.
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Counterintuitively², ABBSI incidence was higher in the hospital located in the area presenting lower temperatures. Two aspects highlight differences in the epidemiology of ABBSI in the Botucatu hospital. First, continuous incidence is detected, while in other hospitals there were gaps during which *A. baumannii* was not recovered from cultures. Second, as already mentioned, there was hyperendemicity of carbapenem-susceptible isolates up to year 2010, while in other hospitals more than 90% of isolates recovered all through the study period were carbapenem-resistant.

Seasonality results did not exactly match findings from Poisson regression analysis, using weather parameters as predictors. Some aspects may account for those findings. First, one must notice that weather data were obtained from meteorological stations, located in the same city of (but not inside or nearby) the study hospitals. Therefore, they do not necessarily reflect, for instance, temperature and humidity inside hospital wards. This difference is obviously more relevant for the climate-controlled ICUs, though previous studies from our group have found association of temperature outside hospitals with ABBSI incidence in those units.^{5,6}

Another confounding aspect is the overall difference in the incidence of ABBSI among study hospitals. As one may infer from the Box-Jenkins models presented in **Table 3**, lower incidences hindered subgroup analyses and may have impacted on statistical power of regression models. Also, the variation of temperature among months (and seasons) was greater in the Botucatu (standard error [SE], 3.3) than in Goiânia (SE, 1.5) and Fortaleza (SE, 0.7). That means that the lower the latitude, the lesser the temperature changes though the year.

1 Finally, there are potential drivers of seasonality which are not directly associated
2 with weather, such summer understaffing¹, the presence of new students and
3 resident doctors or even changes in diseases leading to hospital admission. All those
4 factors require further investigation, though a previous study found no impact of
5 patients' severity-of-illness or comorbidities on the seasonality of Gram-negative
6 (including *A. baumannii*) bloodstream infections.⁷

7 Our study was limited for not individually assessing the average severity-of-illness
8 of patients admitted to different hospitals, as well as their structure for infection
9 control and the quality of microbiology laboratory. However, the three hospitals
10 were included in a recent multistate survey, with similar performance.¹⁸ The same
11 study found minor differences on overall HCAs incidence among different regions
12 in Brazil.¹⁹ Other limitation was not assessing the incidence of pathogens (e.g., MRSA
13 and GNB) that may compete ecologically for human and inanimate reservoirs inside
14 hospitals.²⁰ It is therefore possible that the greater incidence of GNB such as
15 *Klebsiella* spp in hospitals close to the Equator line² can impact on the lower
16 incidence of *A. baumannii* found in our study.

17 In conclusion, we found varying intensity seasonality of *A. baumannii* infections in
18 hospitals located in areas with climates ranging from tropical to temperate. Both
19 incidence, seasonality and association with weather were greater in the hospital
20 located in the area with fresher climate and greater thermal amplitude. Besides
21 reinforcing the seasonal nature of that pathogen, this study points to air
22 conditioning in hospital wards (which is uncommon in low-to-middle income
23 countries²¹) as a tool for infection control and prevention.

Acknowledgement

All authors state that they have no conflict of interest regarding this study. There was no specific funding for this research.

References

1. Richet H. Seasonality in Gram-negative and healthcare-associated infections. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:934-40.
2. Fisman D, Patrozou E, Carmeli Y, Perencevich E, Tuite AR, Mermel LA; Geographical Variability of Bacteremia Study Group. Geographical variability in the likelihood of bloodstream infections due to gram-negative bacteria: correlation with proximity to the equator and health care expenditure. *PLoS One* 2014;9: e114548.
3. Anderson DJ, Richet H, Chen LF, Spelman DW, Hung YJ, Huang AT, Sexton DJ, Raoult D. Seasonal variation in *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection on 4 continents. *J Infect Dis* 2008;197:752-6.
4. Limaylla DC, Fortaleza CMCB, Silva MO. Environmental conditions and health care-associated infections in wards for noncritical patients. *Am J Infect Control* 2019;47:599-600.
5. Schwab F, Gastmeier P, Meyer E. The warmer the weather, the more gram-negative bacteria - impact of temperature on clinical isolates in intensive care units. *PLoS One* 2014;9:e91105.

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
6. da Silveira M, da Silva LP, de Oliveira Emídio ZP, Fortaleza CMCB. Weather, climate control, and imipenem-resistance in *Acinetobacter baumannii*: an ecological approach. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2018;39:1133-1135.
7. Rodrigues FS, Clemente de Luca FA, Ribeiro da Cunha A, Fortaleza CMCB. Season, weather and predictors of healthcare-associated Gram-negative bloodstream infections: a case-only study. *J Hosp Infect* 2019;101:134-141.
8. Fukuta Y, Clarke LG, Shields RK, Wagener MM, Pasculle AW, Doi Y. Lack of seasonality in the occurrence of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* complex. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012;33:1051-2.
9. Christie C, Mazon D, Hierholzer W Jr, Patterson JE. Molecular heterogeneity of *Acinetobacter baumannii* isolates during seasonal increase in prevalence. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995;16:590-4.
10. Eber MR, Shardell M, Schweizer ML, Laxminarayan R, Perencevich EN. Seasonal and temperature-associated increases in gram-negative bacterial bloodstream infections among hospitalized patients. *PLoS One* 2011;6:e25298.
11. Kritsotakis EI, Groves-Kozhageldiyeva A. A systematic review of the global seasonality of infections caused by *Acinetobacter* species in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect* 2020;26:553-562.
12. Beck HE, Zimmermann NE, McVicar TR, Vergopolan N, Berg A, Wood EF. Present and future Köppen-Geiger climate classification maps at 1-km resolution. *Sci Data* 2018;5:180214.
13. Box GE, Jenkins GM, Reinsel GC, Ljung GM. Time Series Analysis: Forecasting and Control. Hoboken NJ: Wiley, 2015.

14. Barrozo LV, Fornaciali M, de André CDS, et al. GeoSES: A socioeconomic index for health and social research in Brazil. *PLoS One* 2020;15:e0232074.
15. Ellwanger JH, Kulmann-Leal B, Kaminski VL, et al. Beyond diversity loss and climate change: Impacts of Amazon deforestation on infectious diseases and public health. *An Acad Bras Cienc* 2020;92:e20191375.
16. Labarca JA, Salles MJ, Seas C, Guzmán-Blanco M. Carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in the nosocomial setting in Latin America. *Crit Rev Microbiol* 2016;42:276-92.
17. Castelo Branco Fortaleza CM, Moreira de Freitas F, da Paz Lauterbach G. Colonization pressure and risk factors for acquisition of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a medical surgical intensive care unit in Brazil. *Am J Infect Control* 2013;41:263-5.
18. Padoveze MC, Fortaleza CM, Kiffer C, et al. Structure for prevention of health care-associated infections in Brazilian hospitals: A countrywide study. *Am J Infect Control* 2016;44:74-9.
19. Fortaleza CMCB, Padoveze MC, Kiffer CRV, et al. Multi-state survey of healthcare-associated infections in acute care hospitals in Brazil. *J Hosp Infect* 2017;96:139-144.
20. Lastoria LC, Caldeira SM, Moreira RG, Akazawa RT, Maion JC, Fortaleza CM. Ecological competition and the incidence of *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections in a teaching hospital in Southeastern Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2014;47:583-8.
21. Limaylla DC, Silva MO, Fortaleza CMCB. Temperature, humidity, and climate control in hospital units: A clue for understanding the seasonality of



FIGURE ALSO UPLOADED IN A SEPPARATE FILE

Figure 1. Map of Brazil, showing the cities that host the study hospitals.

15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Table 1. Climatic and geographic characteristics of the municipalities where the study hospitals are located.

Hospital	Botucatu Medical School Hospital	Goiás Federal University Hospital	Ceará Federal University Hospital
City	Botucatu	Goiânia	Fortaleza
State	São Paulo	Goiás	Ceará
Macro-region	Southeast	Middle-west	Northeast
Latitude, longitude	22°53'25"S, 48°27'19"W	16°40'48"S, 49°15'18"W	3°43'6"S, 38°32'36"W
Altitude (meters above sea level)	828	764	14
Geographic distance to the Atlantic Ocean (in Kilometers)	246	868	0
Köppen-Geiger climate classification*	<i>Cfa</i>	<i>Aw</i>	<i>As</i>
Mean monthly temperature in Celsius degrees, average (SE)	22.3±3.4	23.5±1.5	27.4±0.7
Mean monthly relative humidity, average (SE)	72.7±8.7	65.8±12.5	71.9±6.1

15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Monthly total rainfall in millimeters, average			
(SE)	119.4±100.6	120.4±110.7	103.2±124.9
Biomes**	Atlantic forest	“Cerrado”	Mangrove/Sandbank

*According to Köppen-Geiger classification¹¹: *Cfa*, subtropical climate, humid; *Aw*, tropical climate with dry winter; *As*, tropical with dry summer.

**According to the classification of Brazilian Institute for Geography and Statistics (IBGE, www.ibge.gov.br)

15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Table 2. Characteristics of hospitals included in this study, alongside with aggregate incidence of *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections (per 10,000 patient-days).

Hospital	Botucatu Medical School Hospital	Goiás Federal University Hospital	Ceará Federal University Hospital
Teaching hospital	Yes	Yes	Yes
Beds in climate-controlled units	98	86	21
Beds in non-climate-controlled units	462	634	165
ABBSI, climate-controlled units*			
<i>Carbapenem-susceptible</i>	10.20	1.51	0.56
<i>Carbapenem-resistant</i>	12.96	16.60	6.88
ABBSI, non-climate-controlled units*			
<i>Carbapenem-susceptible</i>	1.27	1.83	0.34
<i>Carbapenem-resistant</i>	1.30	3.00	0.87

*In all study hospitals, Intensive Care Units (ICU) were climate-controlled, while other others were not. ABBSI, *Acinetobacter baumannii* complex bloodstream infections.

Table 3. Seasonal autoregressive coefficients from Box-Jenkins models for incidence of *Acinetobacter baumannii* complex bloodstream infections, according to type of hospital unit and resistance

Hospital Unit, carbapenem susceptibility	<i>Autoregressive coefficient (95% Confidence Interval)</i>		
	Botucatu	Goiânia	Fortaleza
ICU, carbapenem-susceptible	+0.24 (+0.06 to +0.42)	-0.03 (-11.34 to +11.29)	+0.09 (-0.05 to +0.23)
ICU, carbapenem-resistant	+0.19 (-0.01 to +0.39)	+0.32 (+0.21 to +0.43)	+0.09 (-0.05 to +0.22)
ICU, total	+0.25 (+0.09 to +0.41)	+0.34 (+0.24 to +0.44)	+0.09 (- 0.05 to +0.23)
Wards, carbapenem-susceptible	-0.01 (-0.16 to +0.17)	+ 0.08 (-0.10 to +0.25)	+0.06 (-0.12 to +0.25)
Wards, carbapenem-resistant	+0.14 (-0.04 to +0.33)	- 0.06 (-0.42 to + 0.31)	-0.12 (-0.22 to +0.21)
Wards, total	+0.27 (+0.12 to +0.41)	+0.04 (-0.14 to +0.23)	+0.07 (-0.14 to +0.28)
Overall ABBSI	+0.26 (+0.11 to +0.41)	+ 0.14 (-0.06 to +0.33)	+0.08 (-0.10 to +0.26)

Note. Time series were tested for fitting a Box Jenkins Seasonal Autoregressive Moving Average (SARIMA) model. Statistically significant results ($P<.05$) are presented in boldface. All Intensive Care Units (ICU) were climate controlled, while other wards were not.

15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Table 4. Poisson regression analysis of the impact of weather on monthly incidence of *Acinetobacter baumannii* complex bloodstream infections, according to type of hospital unit and resistance.

Type of unit / Carbapenem-resistance	Average temperature (°C)		Average relative Humidity (%)		Total rainfall	
	RR (95%CI)	P	RR (IC95CI%)	P	RR (95%CI)	P
<i>Botucatu hospital</i>						
ICU, carbapenem-susceptibe	1.06 (0.99-1.12)	.08	0.99 (0.96-1.03)	.96	0.99 (0.99-1.01)	.22
ICU, carbapenem-resistant	1.01 (0.95-1.07)	.86	0.99 (0.96-1.02)	.48	0.99 (0.99-1.00)	.97
ICU, total ABBSI	1.03 (0.99-1.08)	.19	0.99 (0.97-1.01)	.57	0.99 (0.99-1.00)	.39
Wards, carbapenem-susceptible	1.03 (0.96-1.11)	.43	1.00 (0.96-1.04)	.84	1.00 (0.99-1.01)	.87
Wards, carbapenem-resistant	1.07 (1.01-1.15)	.04	1.00 (0.96-1.04)	.99	0.99 (0.99-1.00)	.78
Wards, total ABBSI	1.05 (1.01-1.10)	.04	1.00 (0.98-1.03)	.81	0.99 (0.99-1.00)	.89
Overall ABBSI	1.05 (1.01-1.09)	.006	0.99 (0.98-1.01)	.32	0.99 (0.99-1.00)	.85
<i>Goiânia hospital</i>						
ICU, carbapenem-susceptibe	2.25 (0.96-5.26)	.06	1.11 (0.96-1.28)	.15	0.98 (0.96-1.03)	.09
ICU, carbapenem-resistant	1.01 (0.79-1.28)	.96	1.02 (0.98-1.07)	.29	0.99 (0.99-1.00)	.24
ICU, total ABBSI	1.08 (0.86-1.36)	.48	1.03 (0.99-1.07)	.17	0.99 (0.98-1.00)	.09
Wards, carbapenem-susceptible	1.23 (0.82-1.87)	.31	0.96 (0.89-1.02)	.16	1.01 (0.99-1.02)	.06
Wards, carbapenem-resistant	0.79 (0.57-1.08)	.14	0.99 (0.93-1.04)	.61	1.00 (0.99-1.01)	.33

15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Wards, total ABBSI	0.92 (0.73-1.18)	.54	0.97 (0.93-1.01)	0.17	1.01 (0.99-1.01)	0.09
Overall ABBSI	1.00 (0.84-1.17)	.97	0.99 (0.97-1.03)	0.97	1.00 (0.99-1.00)	0.89
<i>Fortaleza hospital</i>						
ICU, carbapenem-susceptibe	0.67 (0.11-4.02)	.67	0.86 (0.62-1.21)	0.41	0.99 (0.97-1.02)	0.51
ICU, carbapenem-resistant	1.27 (0.79-20.07)	.32	0.98 (0.89-1.08)	0.72	0.99 (0.99-1.00)	0.74
ICU, total ABBSI	1.21 (0.77-1.93)	.41	0.98 (0.89-1.06)	0.57	0.99 (0.99-1.00)	0.67
Wards, carbapenem-susceptible	1.28 (0.57-2.85)	.55	0.97 (0.86-1.08)	0.56	1.00 (0.99-1.01)	0.31
Wards, carbapenem-resistant	1.17 (0.74-1.88)	.49	0.99 (0.91-1.08)	0.88	0.99 (0.99-1.01)	0.81
Wards, total ABBSI	1.19 (0.80-1.79)	.38	0.98 (0.91-1.06)	0.64	1.00 (0.99-1.01)	0.75
Overall ABBSI	1.20 (0.88-1.63)	.24	0.98 (0.93-1.03)	0.45	0.99 (0.99-1.00)	0.99





PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Sazonalidade e determinantes meteorológicos da incidência de bacteremias nosocomiais por *Acinetobacter baumannii* em diversas regiões do Brasil.

Pesquisador: Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 81985517.0.1001.5411

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.582.098

Apresentação do Projeto:

Trata-se de Emenda para inclusão do Hospital das Clínicas da UFG como centro participante.

O pesquisador principal esclarece que, por solicitação da equipe de pesquisa de Goiás (segundo orientação do CEP da Universidade Federal de

Goiás [UFG]), o Hospital das Clínicas da UFG também deve ser incluído como instituição coparticipante além da UFG. Trata do mesmo centro de pesquisa, não havendo nenhuma alteração operacional ou metodológica do

projeto, e também que os documentos de participação desse centro já estão incluídos.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo principal: Identificar variações na incidência, determinação meteorológica e sazonalidade em bacteremias nosocomiais (adquiridas em serviço de saúde) por *Acinetobacter baumannii* em diferentes Macrorregiões do Brasil.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

já avaliados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo multicêntrico, que foi realizada Emenda para inclusão do Hospital das Clínicas da UFG como centro participante. Trata do mesmo centro de pesquisa, não havendo

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

CEP: 18.618-970

E-mail: cep@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 2.582.098

nenhuma alteração operacional ou metodológica do projeto, e também que os documentos de participação desse centro já estão incluídos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos apresentados anteriormente e já avaliados.

Recomendações:

-

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sugiro aprovação da Emenda.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado em reunião ordinária do Comitê de Ética em Pesquisa da FMB/UNESP, realizada em 02 de abril de 2018, o documento enviado na forma de “Emenda”, encontra-se APROVADO, sem necessidade de envio à CONEP.

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1103215_E1.pdf	28/03/2018 15:53:58		Aceito
Outros	JustificativaEmenda.pdf	28/03/2018 15:52:58	Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza	Aceito
Folha de Rosto	FRTiao.pdf	21/11/2017 12:01:25	Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza	Aceito
Outros	AnuenciaEAP.pdf	21/11/2017 11:52:17	Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza	Aceito
Declaração de Pesquisadores	SimoneUFRJ.pdf	21/11/2017 11:50:27	Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza	Aceito
Declaração de Pesquisadores	RosineideUFU.jpg	21/11/2017 11:50:09	Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza	Aceito
Declaração de Pesquisadores	HugoUFPR.jpg	21/11/2017 11:49:32	Carlos Magno Castelo Branco	Aceito

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 2.582.098

Declaração de Pesquisadores	HugoUFPR.jpg	21/11/2017 11:49:32	Fortaleza	Aceito
Declaração de Pesquisadores	GontijoUFU.jpg	21/11/2017 11:49:19	Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza	Aceito
Declaração de Pesquisadores	MilcaUFG.pdf	21/11/2017 11:49:01	Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza	Aceito
Declaração de Pesquisadores	MarisolUFPR.jpg	21/11/2017 11:48:40	Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza	Aceito
Declaração de Pesquisadores	JorgeUFC.pdf	21/11/2017 11:48:23	Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	UFU.jpeg	21/11/2017 11:47:41	Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	UFRJ.pdf	21/11/2017 11:47:20	Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	UFPR.jpg	21/11/2017 11:46:59	Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	UFG.pdf	21/11/2017 11:46:43	Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	UFC.pdf	21/11/2017 11:46:28	Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	DocSebastiao.pdf	10/10/2017 13:05:45	Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 05 de Abril de 2018

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador)

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Município: BOTUCATU

CEP: 18.618-970

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 2.582.098

Endereço: Chácara Butignolli , s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br