



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ
ESCOLA DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

VIVIANE MARIA DE CARVALHO HESSEL DIAS

EPIDEMIOLOGIA DAS INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE
E RESISTÊNCIA MICROBIANA NO ESTADO DO PARANÁ

CURITIBA

2021



VIVIANE MARIA DE CARVALHO HESSEL DIAS

**EPIDEMIOLOGIA DAS INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE
E RESISTÊNCIA MICROBIANA NO ESTADO DO PARANÁ**

Tese de Doutorado apresentada ao programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dra. Cristina Pellegrino Baena

Coorientador: Prof. Dr. Felipe Francisco Tuon

CURITIBA

2021

Dados da Catalogação na Publicação
Pontifícia Universidade Católica do Paraná
Sistema Integrado de Bibliotecas – SIBI/PUCPR
Biblioteca Central
Edilene de Oliveira dos Santos CRB-9/1636

D541e
2021

Dias, Viviane Maria de Carvalho Hessel
Epidemiologia das infecções relacionadas à assistência à saúde e resistência microbiana no Estado do Paraná / Viviane Maria de Carvalho Hessel Dias ; orientadora: Cristina Pellegrino Baena ; coorientador: Felipe Francisco Tuon. -- 2021
109 f. : il. ; 30 cm

Tese (doutorado) – Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, 2021.
Bibliografia: f. 99-109

1. Ciências da saúde. 2. Vigilância epidemiológica. 3. Doenças transmissíveis. 4. Assistência à saúde. 5. Carbapenêmicos. 6. Bactérias gram-negativas. 7. Resistência microbiana a medicamentos. I. Baena, Cristina Pellegrino. II. Tuon, Felipe Francisco Bondan. III. Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. IV. Título

CD D. 20.ed. – 610



Pontifícia Universidade Católica do Paraná
Escola de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

ATA DA SESSÃO PÚBLICA DE EXAME DE TESE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE EM NÍVEL DE DOUTORADO DA PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ.

Aos 17 dias do mês de agosto de 2021 às 14:00, realizou-se a sessão aberta de Defesa de Tese “**EPIDEMIOLOGIA DAS INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE NO ESTADO DO PARANÁ COM ÊNFASE EM RESISTÊNCIA MICROBIANA**” apresentado por **Viviane Maria de Carvalho Hessel Dias** para obtenção do título de Doutor, Área de concentração: Medicina e áreas afins.

A banca examinadora foi composta pelos seguintes membros:

MEMBROS DA BANCA	ASSINATURA
Profa. Dra. Cristina Pellegrino Baena - Presidente	
Prof. Dr. Adriano Akira Ferreira Hino (PUCPR)	
Prof. Dr. Marcelo Pillonetto (PUCPR)	
Prof. Dr. Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza (Univ. Est. Paulista Júlio de Mesquita Filho)	
Profa. Dra. Cláudia Fernanda de Lacerda Vidal (Hospital das Clínicas)	

De acordo com as normas regimentais a Banca Examinadora deliberou sobre os conceitos a serem distribuídos e que foram os seguintes:

Profa. Dra. Cristina Pellegrino Baena	Conceito: Aprovada
Prof. Dr. Adriano Akira Ferreira Hino	Conceito: Aprovada
Prof. Dr. Marcelo Pillonetto	Conceito: Aprovada
Prof. Dr. Carlos Magno C. Branco Fortaleza	Conceito: Aprovada
Profa. Dra. Cláudia Fernanda de Lacerda Vidal	Conceito: Aprovada

Parecer Final: Aprovada

Observações da Banca Examinadora: Banca realizada com louvor.

Profa. Dra. Cristina Pellegrino Baena
Presidente da Banca Examinadora

Profa. Dra. Cristina Pellegrino Baena
Coordenadora do PPGCS-PUCPR

Esta tese foi elaborada seguindo a normatização estabelecida pela ABNT. As referências seguem a norma American Medical Association. Este trabalho foi realizado na Cidade de Curitiba, Paraná, pelo programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Paraná em colaboração com a Secretaria Municipal de Saúde de Curitiba e a Secretaria de Saúde do Estado do Paraná.

Este estudo teve o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Ministério da Educação, Brasil. Declaramos que não há conflito de interesse na realização da presente tese.

Ao meu esposo Fabiano Hessel Dias, por seu apoio e amor incondicional.

Aos meus filhos Gabriel Carvalho Hessel Dias e Milena Carvalho Hessel Dias, pela paciência

e compreensão nos momentos de ausência.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ser o guia de todos os propósitos em minha vida.

À Fundação Capes, pelo apoio à realização da pesquisa.

À Pontifícia Universidade Católica do Paraná, por proporcionar condições e apoio ao meu aperfeiçoamento profissional.

À Professora Cristina Pellegrino Baena, por sua confiança, carinho e apoio incondicional.

Ao Professor Felipe Francisco Tuon, por compartilhar seus conhecimentos e estimular a visão por outras perspectivas.

À Secretaria Municipal de Saúde Curitiba, pela confiança e parceria na condução da pesquisa.

À Secretaria de Estado da Saúde do Paraná, pela confiança e parceria na condução da pesquisa.

À Enfermeira Patrícia de Jesus Capelo, por sua confiança, dedicação e incansável apoio na implantação do SONIH no estado, o que colaborou em muito com esta pesquisa.

À Dra. Daniela Waszak da Silva, por sua confiança e dedicação ao trabalho desenvolvido pela Secretaria Municipal da Saúde de Curitiba, o que colaborou em muito com esta pesquisa.

À Dra. Marion Burger e ao Dr. Alcides Augusto Souto de Oliveira, pelo apoio e colaboração com o artigo produzido a partir dos dados fornecidos pela Secretaria Municipal da Saúde de Curitiba.

Aos alunos do curso de Medicina, Marianna Cavina de Figueiredo, Fábio Augusto da Rocha Specian e Gabriel Savogin Andraus, por toda colaboração e aprendizado.

*“O ouro afunda no mar, madeira fica por cima,
ostra nasce do lodo, gerando pérolas finas.”*

(EDERADLDO GENTIL, 1976)

RESUMO

Introdução: As infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) representam importante cenário para o desenvolvimento e disseminação da resistência microbiana. A vigilância do perfil epidemiológico das IRAS é essencial para a efetividade dos programas de controle de infecções. Há escassez de publicações locais atualizadas referentes ao tema, tanto em pacientes adultos, quanto neopediátricos. **Objetivo:** Analisar o perfil epidemiológico das IRAS e resistência microbiana de acordo com os dados disponibilizados pela Secretaria Municipal da Saúde de Curitiba e Secretaria de Estado da Saúde do Paraná. **Métodos:** Estudo observacional, retrospectivo que analisou dados agregados de notificação de IRAS e perfil microbiológico em três cenários distintos: (A) Curitiba, em períodos semestrais entre 2012-2017 em 24 hospitais com unidade de terapia intensiva (UTI); (B) Paraná em períodos trimestrais entre 2019-2020 em 47 UTIs neonatais; (C) Paraná, em períodos mensais entre 2019-2020 em 118 UTIs adulto. Para análise de tendência foi utilizada a regressão de *Joinpoint*. Para comparações entre grupos foram utilizados os testes de Mann-Whitney e Kruskal Wallis. **Resultados:** (A) Gram-negativos foram os agentes mais notificados em IRAS, com destaque para a baixa sensibilidade aos carbapenêmicos em *A. baumannii* (15,4 a 25,9%) e *K. pneumoniae* (51 a 54%); houve mudança de tendência da sensibilidade aos carbapenêmicos de *K. pneumoniae* em infecções do trato urinário. (B) Pacientes com peso de nascimento <1.500g apresentaram índices de infecção mais elevados; as infecções de corrente sanguínea associadas a cateter central (IPCSL CVC) foram as mais frequentes e o principal patógeno foi *Staphylococci* coagulase-negativo, com reduzida sensibilidade à oxacilina (29,32%); sensibilidade de Enterobacterales às cefalosporinas de quarta-geração foi 50-65% e carbapenêmicos >90%; em *P. aeruginosa* e *A. baumannii* a sensibilidade aos carbapenêmicos foi >80%. (C) Pneumonia associada à ventilação mecânica e IPCSL CVC foram as infecções mais frequentes; houve significativa mudança de tendência na densidade de incidência de IRAS/1000 pacientes-dia, como também de *A. baumannii* e *K. pneumoniae* resistente aos carbapenêmicos/1.000 pacientes-dia em 2020, acompanhado pelo aumento do consumo de polimixinas em dose diária definida /1.000 pacientes-dia, refletindo um possível surto no estado, que deverá ser melhor investigado. **Conclusões:** O perfil de IRAS e resistência microbiana diverge de acordo com o cenário estudado e levanta preocupações quanto à resistência microbiana e possibilidade de surto que deve ser melhor investigada. A vigilância epidemiológica detalhada e customizada para cada cenário é fundamental para orientar e apoiar estratégias de prevenção e controle de IRAS e resistência microbiana.

Palavras-chave: Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde. Resistência Microbiana. Vigilância Epidemiológica. Carbapenêmicos. Bacilos Gram-negativos.

ABSTRACT

Introduction: Healthcare-associated infections (HAIs) are of great concern for the development and dissemination of microbial resistance. Surveillance of the epidemiologic profile of HAIs is essential for effective infection control programs. There is a lack of updated local publications on the subject, both in adult and pediatric patients. **Objective:** To analyze the epidemiological profile of HAIs and microbial resistance according to data provided by the Curitiba Municipal Health Department and Paraná State Health Department. **Methods:** This was an observational, retrospective and aggregated study that analyzed data on the reporting of HAIs and microbiological profile in three different settings: (A) Curitiba, in semiannual periods between 2012-2017, in 24 hospitals with intensive care unit (ICU); (B) Paraná, in quarterly periods between 2019-2020, in 47 neonatal ICUs; (C) Paraná, in monthly periods between 2019-2020, in 118 adult ICUs. *Joinpoint regression* was used for trend analysis. *Mann-Whitney and Kruskal Wallis* tests were used for comparisons between groups. Results: (A) Gram-negative agents were the most commonly reported agents in HAIs, with emphasis on low sensitivity to carbapenems in *A. baumannii* (15.4 to 25.9%) and *K. pneumoniae* (51 to 54%); there was a trend change in carbapenem sensitivity of *K. pneumoniae* in urinary tract infections. (B) Patients with birth weight <1500g had higher infection rates; bloodstream infections central line-associated (CLA BSI) were the most frequent with coagulase-negative *Staphylococci* as the main pathogen, with reduced sensitivity to oxacillin (29.32%); sensitivity of Enterobacterales to fourth generation cephalosporins was 50-65% and carbapenems >90%; in *P. aeruginosa* and *A. baumannii* sensitivity to carbapenems was >80%. (C) Ventilator-associated pneumonia and CLA BSI were the most frequent infections; there was a significant trend change in the incidence density of HAIs/1000 patient-days, as well as in carbapenem-resistant *A. baumannii* and *K. pneumoniae*/1000 patient-days in 2020, accompanied by increased consumption of polymyxins in defined daily dose/1000 patient-days, reflecting a possible outbreak situation, which should be further investigated. **Conclusions:** The profile of HAIs and microbial resistance in the state differs according to the scenario studied and raises concerns about microbial resistance and the possibility of an outbreak that should be better investigated. Detailed and customized epidemiological surveillance for each setting is critical to guide and support strategies to prevent and control IRAS and microbial resistance.

Keywords: Healthcare-associated Infections. Microbial Resistance. Epidemiologic Surveillance. Carbapenems. Gram-negative bacilli.

RESUMO POPULAR

Nosso estudo analisou a epidemiologia das infecções hospitalares e resistência microbiana aos principais antibióticos utilizados para tratamento destas infecções, de acordo com dados da Secretaria Municipal de Saúde de Curitiba e Secretaria do Estado da Saúde do Paraná. Em Curitiba observamos que bactérias Gram-negativas foram as mais frequentemente notificadas em 24 hospitais com unidade de terapia intensiva (UTI) com baixa sensibilidade a carbapenêmicos em *A.baumannii* (19,3%) e *K. pneumoniae* (53,9%), fato preocupante em relação às opções disponíveis para tratamento. A análise das infecções notificadas em 47 UTIs neonatais do Paraná, mostrou que recém-nascidos com menos de 1.500g de peso ao nascimento apresentaram maiores índices de infecção, sendo que infecções sanguíneas associadas a cateter venoso central por *Staphylococci* coagulase-negativo com baixa sensibilidade à oxacilina (29,32%) foram as mais frequentes. *K. pneumoniae* foi o segundo agente mais frequente com boa sensibilidade a carbapenêmicos (92,8%), seguido de *Candida spp.* Por fim, analisamos os dados de 118 UTIs adulto no Paraná e identificamos importante mudança de tendência em 2020, após a pandemia de COVID-19. Houve aumento significativo de infecções causadas por *A. baumannii* e *K. pneumoniae* resistentes aos carbapenêmicos acompanhado do aumento no consumo de polimixinas, o que alerta sobre possibilidade de resistência futura a este antimicrobiano. Concluímos que as características das infecções e resistência bacteriana são distintas entre pacientes adultos e neonatais e que a vigilância constante destas ocorrências pelos hospitais e órgãos governamentais são fundamentais para detectar mudanças em tempo oportuno providências assertivas dirigidas ao controle e prevenção destes eventos.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Definições e cálculo de indicadores utilizados para as análises.....	38
Tabela 2 - Análise semestral da taxa de IRAS em 24 hospitais com UTI, em Curitiba-PR (2012-2017)	42
Tabela 3- Distribuição de microrganismos notificados em IRAS em 24 hospitais com UTI de Curitiba-PR (2012-2017).....	43
Tabela 4- Perfil de sensibilidade de microrganismos Gram-negativos notificados em IRAS em 24 hospitais com UTI de Curitiba-PR (2012-2017).....	45
Tabela 5– Regressão de Joinpoint para percentual de sensibilidade dos carbapenêmicos em bacilos Gram-negativos notificados em IRAS, em 24 hospitais com UTI, Curitiba-PR (2012-2017).....	48
Tabela 6- Regressão de Joinpoint para percentual da sensibilidade dos carbapenêmicos em K. pneumoniae notificada nas topografias de IRAS, em 24 hospitais com UTI, Curitiba-PR (2012-2017).....	49
Tabela 7– Ocorrência de IRAS em 47 UTIs neonatais, Paraná (jan19 – jun20).....	52
Tabela 8 - Densidade de incidência de infecções associadas a dispositivos/invasivos por 1.000 dispositivos-dia, por categoria de peso ao nascimento, em 47 UTIs neonatais, Paraná (jan19-jun20)..	55
Tabela 9- Análise de tendência pela regressão de Joinpoint de IPCSL-CVC/1.000 CVC-dia, por categoria de peso ao nascimento em 47 UTIs neonatais, Paraná (jan19- jun20).....	57
Tabela 10 - Agentes etiológicos identificados em IPCSL em 47 UTIs neonatais, Paraná (jan19-jun20)	58
Tabela 11 – Perfil de sensibilidade de agentes notificados em IPCSL, em 47 UTIs neonatais, Paraná (jan19-jun20).....	60
Tabela 12 - Análise de tendência para percentual de sensibilidade de agentes etiológicos em IPCSL, em 47 UTIs neonatais, Paraná (jan19-jun20).....	61
Tabela 13 – Percentis dos indicadores de IRAS 2019 e 2020 em UTI adulto, Paraná.....	63
Tabela 14 - Regressão de Joinpoint para principais indicadores de IRAS associados a dispositivos invasivos em UTI adulto, Paraná (2019-2020)	65
Tabela 15 - Densidade de incidência de bacilos Gram-negativos /1.000 pacientes-dia em UTI adulto, Paraná (2019-2020).....	69
Tabela 16 - Regressão de Joinpoint para análise de tendência da densidade de incidência de bacilos Gram-negativos/1.000 pacientes-dia em UTI adulto, Paraná (2019-2020).....	70
Tabela 17- Consumo mensal de antimicrobianos em DDD/1.000 pacientes-dia em UTI adulto, Paraná (2019-2020).....	73

Tabela 18 -Análise de tendência pela regressão de Joinpoint para consumo de antimicrobianos em DDD/1.000 pacientes-dia em UTI adulto, Paraná (2019-2020).....	74
Tabela 19 – Casos notificados e densidade de incidência de A. baumannii Carb-R/1.000 pacientes-dia em UTI adulto, Paraná (2019-2020)	77
Tabela 20- Casos notificados e densidade de incidência de K. pneumoniae Carb-R/1.000 pacientes-dia em UTI adulto, Paraná (2019-2020)	79
Tabela 21 – Comparação da densidade de incidência de IRAS, A. baumannii Carb-R e K. pneumoniae Carb-R/1.000 pacientes-dia em UTI adulto, por características das instituições, Paraná (2019-2020) .	80

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Regressão de Joinpoint para percentual de <i>K. pneumoniae</i> sensível aos carbapenêmicos notificada em ITU, em 24 hospitais com UTI, Curitiba-PR (2012-2017).....	47
Figura 2 – Taxa de utilização de dispositivo invasivo em 47 UTIs neonatais, Paraná (jan19-jun20.....	53
Figura 3 – Regressão de Joinpoint para densidade de incidência de IRAS/1.000 pacientes-dia em UTI adulto, Paraná (2019-2020).....	64
Figura 4 (A e B) - Gráfico de Pareto para ocorrência absoluta de IRAS por tipo em UTI adulto, Paraná (2019-2020).....	66
Figura 5 - Principais agentes etiológicos bacterianos em IRAS em UTI Adulto, Paraná (2019-2020) .	67
Figura 6 – Análise de tendência pela regressão de Joinpoint para da densidade de incidência de <i>A. baumannii</i> resistente aos carbapenêmicos/1.000 pacientes-dia em UTI adulto, Paraná (2019-2020) ...	71
Figura 7 - Regressão de Joinpoint para análise de tendência da densidade DDD de polimixina B/1.000 pacientes-dia em UTI adulto, Paraná (2019-2020)	75
Figura 8 – Mapa da Densidade de Incidência de notificação <i>A. baumannii</i> Carb-R/1.000 pacientes-dia em UTI adulto, Paraná (2019-2020)	76
Figura 9- Mapa da Densidade de Incidência de notificação <i>K. pneumoniae</i> Carb-R/1.000 pacientes-dia em UTI adulto, Paraná (2019-2020)	78

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

4Cef-S	Sensível às cefalosporinas de 4 ^o geração
AB	Ampicilina/sulbactam
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APM	Alteração Percentual Mensal
APS	Alteração Percentual Semestral
APT	Alteração Percentual Trimestral
ATB	Antimicrobiano
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>
BGN	Bacilo Gram-negativo
BrCAST	<i>Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing</i>
BR	Brasil
Carb-R	Resistente aos carbapenêmicos
Carb-S	Sensível aos carbapenêmicos
Categoria A	Peso de nascimento <750g
Categoria B	Peso de nascimento 750-999g
Categoria C	Peso de nascimento 1.000-1.499g
Categoria D	Peso de nascimento 1.500-2.499g
Categoria E	Peso de nascimento ≥ 2.500 g
CIP	Ciprofloxacino
CLSI	<i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>
CMP	Cefepime
COL	Colistina
COVID-19	<u><i>Coronaví</i></u> <u><i>rus</i></u> <u><i>Disease</i></u>
CRO	Ceftriaxona
CVC-dia	Cateter venoso central-dia
DDD	Dose Diária Definida
DesvP	Desvio Padrão
DI	Densidade de incidência
EUCAST	<i>European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing</i>
ESKAPE	<u><i>E</i></u> <u><i>n</i></u> <u><i>t</i></u> <u><i>e</i></u> <u><i>r</i></u> <u><i>o</i></u> <u><i>c</i></u> <u><i>c</i></u> <u><i>o</i></u> <u><i>c</i></u> <u><i>u</i></u> <u><i>s</i></u> <u><i>f</i></u> <u><i>a</i></u> <u><i>e</i></u> <u><i>c</i></u> <u><i>i</i></u> <u><i>u</i></u> <u><i>m</i></u> , <u><i>S</i></u> <u><i>t</i></u> <u><i>a</i></u> <u><i>p</i></u> <u><i>h</i></u> <u><i>y</i></u> <u><i>l</i></u> <u><i>o</i></u> <u><i>c</i></u> <u><i>c</i></u> <u><i>o</i></u> <u><i>c</i></u> <u><i>u</i></u> <u><i>s</i></u> <u><i>a</i></u> <u><i>u</i></u> <u><i>r</i></u> <u><i>e</i></u> <u><i>u</i></u> <u><i>s</i></u> , <u><i>K</i></u> <u><i>l</i></u> <u><i>e</i></u> <u><i>b</i></u> <u><i>s</i></u> <u><i>i</i></u> <u><i>e</i></u> <u><i>l</i></u> <u><i>l</i></u> <u><i>a</i></u> <u><i>p</i></u> <u><i>n</i></u> <u><i>e</i></u> <u><i>m</i></u> <u><i>o</i></u> <u><i>n</i></u> <u><i>i</i></u> <u><i>a</i></u> <u><i>e</i></u> , <u><i>A</i></u> <u><i>c</i></u> <u><i>i</i></u> <u><i>n</i></u> <u><i>e</i></u> <u><i>t</i></u> <u><i>o</i></u> <u><i>b</i></u> <u><i>a</i></u> <u><i>c</i></u> <u><i>t</i></u> <u><i>e</i></u> <u><i>r</i></u> <u><i>b</i></u> <u><i>a</i></u> <u><i>u</i></u> <u><i>m</i></u> <u><i>a</i></u> <u><i>n</i></u> <u><i>n</i></u> <u><i>i</i></u> , <u><i>P</i></u> <u><i>s</i></u> <u><i>e</i></u> <u><i>u</i></u> <u><i>d</i></u> <u><i>o</i></u> <u><i>m</i></u> <u><i>o</i></u> <u><i>n</i></u> <u><i>a</i></u> <u><i>s</i></u> <u><i>a</i></u> <u><i>e</i></u> <u><i>r</i></u> <u><i>u</i></u> <u><i>g</i></u> <u><i>i</i></u> <u><i>n</i></u> <u><i>o</i></u> <u><i>s</i></u> <u><i>a</i></u> <u><i>e</i></u> <u><i>E</i></u> <u><i>n</i></u> <u><i>t</i></u> <u><i>e</i></u> <u><i>r</i></u> <u><i>o</i></u> <u><i>b</i></u> <u><i>a</i></u> <u><i>c</i></u> <u><i>t</i></u> <u><i>e</i></u> <u><i>r</i></u> <u><i>s</i></u> <u><i>p</i></u> <u><i>p</i></u> .
FG	Fungo
g	grama
GLASS	<i>Global Antimicrobial Resistance Surveillance System</i>
GN-F	Gram-negativo fermentador
GN-NF	Gram-negativo não-fermentador
GP	Gram-positivo

IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDSA	Infection Diseases Society of America
IC	Intervalo de confiança
ICS	Infecção de Corrente Sanguínea
IPCSL-CVC	Infecção primária de corrente sanguínea confirmada laboratorialmente e associada ao cateter venoso central
IRAS	Infecção relacionada à assistência à saúde
ISC	Infecção de Sítio Cirúrgico
ITR	Infecção de Trato Respiratório
ITU	Infecção de Trato Urinário
ITU NÃO-SV	Infecção do trato urinário não associada a sonda vesical de demora
ITU-SV	Infecção do trato urinário associada à sonda vesical de demora
LVX	Levofloxacino;
Max	Máximo
Med	Média
MEM	Meropenem
Min	Mínimo
MOX	Moxifloxacino
N	Número
OMS	Organização Mundial da Saúde
OXA-23	Oxacilinase-23
Oxa-R	Resistente à Oxacilina
Oxa-S	Sensível à oxacilina
P	Parenteral
P50	Percentil 50
P90	Percentil 90
pac	Pacientes
PAV	Pneumonia associada à ventilação mecânica
PTZ	Piperacilina/tazobactam
PMB	Polimixina B
PNEU	Pneumonia não associada à ventilação mecânica;
RS	Regionais de Saúde
SARS-CoV-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome – Coronavírus -2</i>
SCN	<i>Staphylococci</i> coagulase-negativo
sem	Semestre
SESA	Secretaria de Estado da Saúde do Paraná
SONIH	Sistema Online de Notificação de Infecção Hospitalar
SPM-1	São Paulo metalobetalactamase- 1
SV-dia	Sonda vesical de demora-dia
Trim	Trimestre

Tx	Taxa
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
Vanco-S	Sensível à vancomicina
VM-dia	Ventilação mecânica-dia
WEB	<i>World Wide Web</i>

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	20
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	23
2.1 IRAS E RESISTÊNCIA MICROBIANA	23
2.2 PROGRAMAS DE VIGILÂNCIA E MONITORAMENTO	28
3. OBJETIVO GERAL.....	32
4. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	32
5. MÉTODOS.....	34
5.1 DESENHO DO ESTUDO	34
5.2 CENÁRIO, PARTICIPANTES E PERÍODO DO ESTUDO	34
5.3 VARIÁVEIS E FONTES DE DADOS	35
5.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	38
6. RESULTADOS	41
6.1 PERFIL MICROBIOLÓGICO DE IRAS EM HOSPITAIS COM UTI DE CURITIBA 41	
6.2 PERFIL DAS IRAS EM UTI NEONATAL NO PARANÁ	50
6.3 PERFIL DE IRAS EM UTI ADULTO NO PARANÁ	62
7. DISCUSSÃO.....	82
8. CONCLUSÃO	96
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	98
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	99

1. INTRODUÇÃO

A resistência microbiana é um problema de ordem global e uma ameaça à sustentabilidade e efetividade da medicina moderna quanto à resposta da saúde pública ao impacto das infecções causadas por microrganismos resistentes pela indisponibilidade de drogas efetivas.¹

As infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) são aquelas adquiridas pelos pacientes enquanto estão recebendo cuidados de saúde e, quando combinadas ao uso inapropriado de antimicrobianos para seu tratamento,^{2,3} representam um dos principais cenários para o desenvolvimento e disseminação da resistência microbiana.⁴

As IRAS tendem a aumentar tempo de permanência, morbidade e mortalidade, tanto em adultos, quanto em crianças.^{5,6} E, quando causadas por microrganismos multirresistentes, o efeito pode ser ainda maior.⁷ Como se não bastasse, as IRAS ainda apresentam impactos econômicos que devem ser adequadamente estimados.⁸

A vigilância epidemiológica das IRAS é um componente central para os programas de controle de infecções, além de ser fator crítico para a implementação de estratégias de prevenção. Porém, com bases em suas características, acaba sendo um procedimento complexo, pois requer uso de critérios padronizados, disponibilidade de testes diagnósticos laboratoriais acurados e experiência na condução e interpretação de resultados.^{4,9}

Sistemas de vigilância para IRAS existem em muitos países de alta renda, mas são escassos em países de média-baixa renda.⁴

No Brasil, a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) coordena o Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica das IRAS e Resistência Microbiana, onde a notificação de dados é feita por meio de formulários eletrônicos do *FormSus* (um serviço do Datasus do Ministério da Saúde para criação de formulários), com exceção dos estados de São Paulo, Paraná e Amazonas, que possuem sistemas próprios para a coleta de dados.¹⁰

No Paraná, a vigilância das IRAS e resistência microbiana é feita através do Sistema Online de Notificação de Infecção Hospitalar (SONIH). Este sistema foi criado pela Secretaria de Estado da Saúde do Paraná em 2009 e consiste em uma plataforma WEB (*World Wide Web*) para notificação das IRAS e informações relacionadas à estatística hospitalar. Este sistema foi atualizado em 2017 e 2019 para a inclusão de agentes etiológicos em IRAS com perfil de sensibilidade e consumo de antimicrobianos respectivamente.¹¹ Todos os estabelecimentos de saúde no estado que possuem internação tem obrigatoriedade de notificação neste sistema.¹²

Em Curitiba, capital do Paraná, a Secretaria Municipal da Saúde de Curitiba implantou em 2010 um programa de vigilância de multirresistentes em IRAS através do Grupo de Trabalho em IRAS. Este programa municipal solicitava aos hospitais com UTI as notificações mensais em planilhas com os dados sobre agentes etiológicos nas principais topografias de IRAS, com seus respectivos perfis de sensibilidade. Essa solicitação foi válida até o ano de 2018, quando então todos os estabelecimentos passaram a notificar esta informação diretamente no sistema do estado (SONIH).¹³

Entendendo que estes programas de vigilância epidemiológica em IRAS devem proporcionar dados globais suficientes para desencadear ações individualizadas em cada realidade¹⁴, mesmo com programas nacionais e regionais implantados, ainda há escassez de

publicações locais atualizadas e detalhadas referentes ao tema, não só para pacientes adultos hospitalizados, como também para a população neopediátrica.

Sendo assim, a justificativa para a realização desta pesquisa foi a necessidade de se produzir uma análise local atualizada e detalhada sobre o tema IRAS e resistência microbiana, tanto para pacientes adultos, quanto pediátricos, preenchendo assim essa lacuna do conhecimento no estado do Paraná e auxiliando tanto as instituições de saúde, quanto órgãos de saúde governamentais no direcionamento para implantação de ações de prevenção e controle destes eventos adversos tão importantes que afetam pacientes hospitalizados.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 IRAS E RESISTÊNCIA MICROBIANA

A infecção relacionada à assistência à saúde pode ser definida como qualquer infecção que apresente alguma relação com os procedimentos ou cuidados aplicados para o atendimento de saúde.¹⁵

As IRAS têm destacada importância em saúde pública, pois aumentam a morbidade e a mortalidade daqueles indivíduos que a desenvolvem. Esse impacto é maior nos países de baixa-média renda com desproporção entre a complexidade de pacientes hospitalizados e a limitação de recursos em saúde, tanto humanos quanto materiais.^{16,17}

O risco de um paciente desenvolver IRAS é maior quando a internação é em unidade de terapia intensiva, com aproximadamente 30% dos pacientes acometidos pelo menos de um episódio de IRAS.⁴

A letalidade associada a IRAS pode chegar a 15% ou mais, dependendo sítio de infecção, condições de base do paciente, além dos recursos disponíveis, tanto humanos quanto materiais, para seu adequado reconhecimento e manejo precoces.^{18,19}

Pacientes que estejam internados tanto em unidade de terapia intensiva (UTI) adulto ou neonatal^{20,21} e que necessitem utilizar algum dispositivo invasivo (cateter venoso central, ventilação mecânica ou sondagem vesical) tem maior risco de desenvolver IRAS, como por exemplo infecção primária de corrente sanguínea confirmada laboratorialmente e associada ao cateter venoso central (IPCSL-CVC), pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) e infecção do trato urinário associada a sonda vesical de demora (ITU-SV).^{19,22}

Os principais agentes etiológicos das IRAS variam de acordo com a topografia da infecção além de serem influenciados também pela epidemiologia local, especialmente quanto ao perfil de sensibilidade aos antimicrobianos.²¹

Em um estudo que revisou publicações entre 1995 e 2008 de países de baixa-média renda identificou que bacilos Gram-negativos apresentaram a maior frequência entre pacientes de alto risco para IRAS (internados em UTI, queimados e transplantados). Em PAV os patógenos mais frequentes foram *Pseudomonas spp.* (29%; 144/459), *Acinetobacter spp.* (24%, 110/459), e Enterobacterales (20%; 92/459). Já em infecções de corrente sanguínea especificamente o maior destaque foi para Gram-positivos como *Staphylococcus aureus* (19%;154/825) e *Staphylococci coagulase negativo* (17%; 141/825).¹⁷

Dados de um estudo brasileiro denominado *Brazilian SCOPE (Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiological Importance)* realizado entre os anos de 2007 e 2010 mostrou que 58,5% de 2.563 casos de infecções de corrente sanguínea foram causadas por bactérias Gram-negativas e que isolados de *A. baumannii* e *P. aeruginosa* foram resistentes aos carbapenêmicos em 55,9 e 36,8% dos casos.¹⁸

Pacientes admitidos em UTI neonatal apresentam risco significativo de desenvolver IRAS, especialmente quando necessitam usar dispositivos invasivos como cateter venoso central.²⁰ As IPCSL-CVC são as infecções mais frequentes nestes pacientes e os agentes etiológicos mais frequentes isolados em hemoculturas são os *Staphylococci coagulase-negativos* (SCN).^{23,24}

Sistemas de vigilância de IRAS e resistência microbiana em países de baixa-média renda são limitados, especialmente no cenário das infecções neonatais quanto aos principais patógenos e perfis de sensibilidade.¹⁷ Dados do *International Nosocomial Infection Control Consortium*

em infecções associadas a dispositivos invasivos, entre janeiro 2012 e dezembro 2017, apresentaram resultados de 70 UTIs neonatais, 22 delas na América Latina, mas nenhuma UTI neonatal do Brasil participou.²⁵

O conhecimento sobre os principais agentes etiológicos das IRAS e seu perfil de resistência aos antimicrobianos propicia a melhor escolha terapêutica empírica e posterior adequação após resultado definitivo das culturas²⁶, com esperado impacto no desfecho do paciente, especialmente na presença ou suspeita de sepse.²⁷

A sepse é uma resposta desregulada do hospedeiro a uma infecção e, a falta de seu reconhecimento e tratamento apropriado com antimicrobianos e outras medidas de suporte em tempo curto podem trazer incremento na mortalidade.²⁶

No entanto, se por um lado o reconhecimento precoce e início adequado de uma terapia antimicrobiana empírica podem melhorar as chances de sobrevivência de um paciente com infecção, por outro, o uso indiscriminado dos antimicrobianos pode sobremaneira aumentar a pressão de seleção para o surgimento de cepas de bactérias resistentes a estes medicamentos.^{28,29}

Alguns exemplos de uso inapropriado são principalmente a prescrição com maior espectro de ação além daquele que é necessário, bem como o prolongamento do tratamento por tempo superior ao recomendado. Como consequência, o surgimento de resistência bacteriana contribui ainda mais para aumento da morbimortalidade e custos, seja por falha na escolha empírica para uma cepa já resistente ou pela falta de opções adequadas para o tratamento da infecção.³⁰

As IRAS causadas por bactérias multirresistentes são associadas à maior letalidade e aumento da permanência hospitalar além dos custos³¹. Tão importante é o impacto da resistência

microbiana na saúde pública que a Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou em 2015 um plano global para combater esta ameaça.¹

Este plano abordou não só o aspecto relacionado às medidas cabíveis às instituições de saúde, como também para qualquer esfera em que ocorra a prescrição de antimicrobianos para saúde animal ou humana, em um conceito de “Saúde Única”. Nesta abordagem, o conceito principal está pautado em ações coordenadas em diversos setores da saúde humana, animal, agricultura e meio ambiente, além de fatores econômicos para garantir conhecimento e recursos no combate à resistência microbiana. Entre os objetivos deste plano estão ampliar o conhecimento desta ameaça, fortalecer a vigilância da resistência antimicrobiana, incentivar ações para reduzir as infecções, otimizar o uso de agentes antimicrobianos e apoiar o desenvolvimento de novas drogas e ferramentas diagnósticas.

Sabe-se que a pressão seletiva exercida pela utilização dos antimicrobianos, especialmente a prescrição de forma indiscriminada, é o fator de maior impacto para a seleção de resistência microbiana.^{32,33} Ainda, nas últimas duas décadas o investimento da indústria na pesquisa e produção de novas moléculas antibacterianas tem sido cada vez menor dada à rapidez com que a resistência microbiana pode vir a se desenvolver, comprometendo a sustentabilidade do desenvolvimento de novas opções.³⁴

Com a intenção de entender de forma mais objetiva a ameaça da resistência microbiana sob a perspectiva econômica, o Primeiro-Ministro da Saúde na Inglaterra David Cameron solicitou em 2014 uma revisão independente ao macro economista *Jim O'Neill* sobre esta temática, bem como a proposição de soluções e recomendações.³⁵ De acordo com o material gerado dois anos após esta solicitação, considerando o cenário daquele momento, a previsão era que se nada fosse feito, estimava-se que no ano de 2050, o número de mortes decorridas da

resistência microbiana deveria chegar próximo de 10 milhões de vidas, a um custo de 100 trilhões de dólares, superando inclusive a mortalidade por câncer.³⁶

Diante desta perspectiva, que já apontava para um substancial impacto da resistência microbiana, ainda se sobrepôs a pandemia de COVID-19. Esta doença infecciosa transmissível causada por um vírus respiratório chamado SARS-CoV-2, teve o primeiro caso oficialmente identificado em dezembro de 2019 na China³⁷ e desde então tem gerado efeitos de proporções globais no número de pacientes internados por períodos prolongados³⁸ e com necessidade de uso de ventilação mecânica. Este fato aliado à vulnerabilidade dos hospitais na gestão de recursos em situações de crise, tem incrementado o risco de IRAS causadas por bactérias multirresistentes especialmente pneumonia associada à ventilação mecânica.³⁹

No Brasil, o primeiro caso de COVID-19 foi documentado em 26 de fevereiro de 2020 na cidade de São Paulo- SP e a transmissão comunitária foi decretada pelo Ministério da Saúde em 20 de março de 2020 (<https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilancia-sanitaria/2020/02/brasil-confirma-primeiro-caso-do-novo-coronavirus>).

Países de baixa-média renda apresentam taxas mais altas de resistência microbiana.⁴⁰ Com a pandemia de COVID-19 e a consequente sobrecarga dos sistemas de saúde aliado à precariedade de programas de controle de infecção e gerenciamento de uso de antimicrobianos, esse impacto tende a ser ainda maior.⁴¹

O impacto da COVID-19 sobre a resistência microbiana já tem sido discutido em literatura internacional. A pandemia das infecções causadas pelo SARS-CoV-2 foi sobreposta à pandemia dos microrganismos multirresistentes.⁴² E para o manejo clínico de pacientes com esta infecção, houve uma aumento desproporcional na prescrição de antimicrobianos,

principalmente para pacientes internados, mesmo sem infecção bacteriana claramente diagnosticada.⁴³ Ainda, de acordo com uma publicação recente, 56,8% dos pacientes internados por COVID-19 em UTI podem desenvolver uma infecção bacteriana hospitalar.³⁹

Por todas essas considerações, a combinação de SARS-CoV-2, coinfeções bacterianas e resistência microbiana tem sido rotulada de “o trio mortal da COVID-19”.⁴² E, realmente, todas essas considerações elevam o grau de preocupação com o tema e a necessidade de uma vigilância ainda melhor, com estratégias claras, definidas e factíveis de implantação para mitigação, prevenção e controle destes eventos.

2.2 PROGRAMAS DE VIGILÂNCIA E MONITORAMENTO

Desde 2004, a Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (*IDSA-Infection Diseases Society of America*) vem alertando o problema da resistência microbiana e a necessidade do desenvolvimento de novas drogas para tratar as infecções causadas por microrganismos multirresistentes.⁴⁴ Alguns destes patógenos que tem causado infecções em hospitais e escapado da ação dos antibióticos, foram nominados através do acrônimo “ESKAPE” referindo-se a *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter spp.*,⁴⁵ e tem sido apontados pela comunidade científica em relação à necessidade urgente do desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas.⁴⁵

Em 2015 a OMS divulgou um plano de ação global para enfrentar a crise da resistência microbiana¹ e em 2018 foi publicou uma lista elencando os patógenos multirresistentes prioritários para desenvolvimento de novas drogas que incluiu em primeira ordem os bacilos

Gram-negativos não fermentadores da glicose (*Acinetobacter baumannii* complex, *Pseudomonas aeruginosa*) e bacilos Gram-negativos fermentadores da glicose (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.* e outros microrganismos da ordem Enterobacterales) resistentes aos carbapenêmicos.⁴⁶

A implantação de programas nacionais, regionais e locais de vigilância epidemiológica de IRAS e monitoramento do consumo de antimicrobianos são fundamentais para suportar as ações de prevenção de infecções e disseminação de bactérias multirresistentes em estabelecimentos de saúde.⁴⁷⁻⁵⁰

Existem vários sistemas de vigilância de IRAS em várias regiões ou países que são mecanismos que coletam, transferem e analisam dados.⁵¹ As principais características de sistemas existentes ao redor do mundo incluem módulos que permitem a customização de dados de vigilância tanto para infecções específicas quanto para microrganismos e seus mecanismos de resistência.⁵²

No de Brasil, conforme a Lei nº 9.431 de 06 de janeiro de 1997, existe a obrigatoriedade da manutenção de programa de controle de infecções hospitalares pelos hospitais do país, tanto na instância nacional, quanto Estadual/Distrital ou Municipal. O objetivo destes programas é de monitoramento da incidência de IRAS e o acompanhamento do cumprimento das boas práticas para a prevenção de infecções. Como consequência, o que se espera é a redução da morbimortalidade associada, além do impacto esperado na redução do consumo de antimicrobianos e seleção de cepas resistentes.

Nacionalmente, a ANVISA implementou o Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica das IRAS e Resistência Microbiana, onde a notificação de dados é feita por meio de formulários eletrônicos do *FormSus* para infecções associadas a dispositivos invasivos

e sítio cirúrgico (um serviço do Datasus do Ministério da Saúde para criação de formulários), com exceção dos estados de São Paulo, Paraná e Amazonas, que possuem sistemas próprios para a coleta de dados.¹⁰ Embora seja uma metodologia útil para avançar no campo da vigilância epidemiológica das IRAS e multirresistentes, os desafios ainda continuam em relação à análise unificada dos dados, diálogo com outros sistemas e os vários níveis das esferas governamentais, além de estratégias de melhoria de infraestrutura, processos de trabalho e treinamento dos times de vigilância epidemiológica.⁵²

Em 2017, o Brasil aderiu ao Sistema Global de Vigilância de Resistência Microbiana (GLASS - *Global Antimicrobial Resistance Surveillance System*) coordenado pela OMS. Em 2018, de acordo com o plano de ação nacional de prevenção e controle de resistência aos antimicrobianos⁵³, o Brasil, através do Ministério da Saúde, iniciou seu próprio programa de vigilância denominado BR-GLASS, com objetivo de entender o impacto da resistência no país. Esse programa inclui dados da rotina completa de laboratórios que atendem hospitais e os detalhes sobre a experiência desta implementação, a qual iniciou com três hospitais no estado do Paraná, foram recentemente publicados.⁵⁴

No estado do Paraná, conforme Resolução SESA nº 188/2017,¹² os estabelecimentos de saúde devem obrigatoriamente notificar seus indicadores epidemiológicos de IRAS, utilizando o Sistema Online de Notificação de Infecções Hospitalares (SONIH).

Este sistema foi primeiramente lançado em 2009 e sequencialmente passou por atualizações. Uma delas foi divulgada em maio de 2017, juntamente com o plano estadual de prevenção e controle das IRAS,⁵⁵ e permitiu a inclusão de dados relacionados ao perfil de resistência dos microrganismos causadores de IRAS. Outra atualização, disponibilizada no mês de março de 2018 incluiu um campo específico para o registro do consumo de antimicrobianos

nos estabelecimentos de saúde.⁵⁶ Esta informação é de considerável valor para a análise estratégica de ações direcionadas a prevenir a ocorrência da multirresistência bacteriana.

Em Curitiba, capital do Paraná, a Secretaria Municipal da Saúde de Curitiba implantou em 2010 um programa de vigilância de multirresistentes em IRAS através do Grupo de Trabalho em IRAS. Este programa municipal solicitava aos hospitais com UTI as notificações mensais em planilhas com os dados gerais sobre agentes etiológicos nas principais topografias de IRAS em pacientes internados ou não em UTI, com seus respectivos perfis de sensibilidade, que propiciou a primeira publicação sobre a epidemiologia local em 2012.⁵⁷ Essa forma de notificação foi válida até o ano de 2018, quando então todos os estabelecimentos passaram a notificar as informações sobre agentes etiológicos de IRAS diretamente no sistema do estado (SONIH).

Quanto ao monitoramento nacional do consumo de antimicrobianos, em dezembro de 2017 a ANVISA publicou uma diretriz para guiar os profissionais de saúde na elaboração de um programa de gerenciamento de uso de antimicrobianos em instituições de saúde.⁵⁸ Sequencialmente, no ano de 2018 essa informação passou a ser solicitada nos formulários de notificação no país.

O indicador adotado para monitoramento do consumo de antimicrobianos no país chama-se DDD, que significa “*Defined Daily Dose*” ou Dose Diária Definida, que nada mais é do que uma dose média diária de manutenção do antimicrobiano, expressa em gramas, habitualmente usada por um adulto de 70 Kg, definido pela OMS, para a principal indicação terapêutica daquele medicamento (disponível em *Collaborating Centre of Drug Statistics Methodology index* da OMS (https://www.whocc.no/atc_ddd_index/)). Através desta medida é

possível quantificar de forma padronizada o consumo de antimicrobiano utilizado em um determinado período.

As informações provenientes da vigilância epidemiológica são muito importantes para suportar a definição de estratégias de monitoramento e controle.⁵⁹ Entendendo que estes programas de vigilância epidemiológica em IRAS devem proporcionar dados globais suficientes para desencadear ações individualizadas em cada realidade¹⁴, mesmo com programas nacionais e regionais implantados, ainda há escassez de publicações locais atualizadas referentes ao tema, não só para pacientes adultos hospitalizados, como também para a população neopediátrica, o que portanto justificou a realização desta pesquisa.

3. OBJETIVO GERAL

Analisar o perfil epidemiológico das infecções relacionadas à assistência à saúde, resistência microbiana e consumo de antimicrobianos no estado do Paraná, no período compreendido entre 2012 e 2020, de acordo com os dados disponibilizados pela Secretaria Municipal de Saúde de Curitiba e Secretaria do Estado da Saúde do Paraná.

4. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

No Município de Curitiba

- Analisar o perfil das infecções relacionadas à assistência à saúde em hospitais com UTI, incluindo infecções identificadas em pacientes internados em UTI ou enfermaria, entre janeiro de 2012 a dezembro de 2017.

- Analisar o perfil de sensibilidade de bactérias Gram-negativas aos carbapenêmicos notificadas em IRAS em pacientes internados ou não em UTI, entre janeiro de 2012 a dezembro de 2017, após implantação de um programa de vigilância de multirresistentes.

No Estado do Paraná

Terapia Intensiva Neonatal

- Analisar o perfil das infecções relacionadas à assistência à saúde em pacientes internados em UTI neonatal entre janeiro de 2019 e junho de 2020.
- Analisar o perfil de sensibilidade de agentes etiológicos mais frequentes em infecções primárias de corrente sanguínea em UTI neonatal entre janeiro de 2019 e junho de 2020.

Terapia Intensiva Adulto

- Analisar o perfil das infecções relacionadas à assistência à saúde em pacientes internados em UTI adulto, entre janeiro de 2019 e dezembro de 2020
- Analisar a tendência da ocorrência de bactérias Gram-negativas resistentes aos carbapenêmicos em UTI adulto, entre janeiro de 2019 e dezembro de 2020.
- Analisar a tendência do consumo de antimicrobianos em UTI adulto, entre janeiro de 2019 e dezembro de 2020.
- Mapear a densidade de incidência de *A. baumannii* e *K. pneumoniae* resistente aos carbapenêmicos por 1.000 pacientes-dia em UTI adulto entre as regionais de saúde do estado, no período de janeiro de 2019 a dezembro de 2020.

5. MÉTODOS

5.1 DESENHO DO ESTUDO

Este é um estudo retrospectivo e observacional que analisou dados agregados de IRAS, perfil microbiológico e consumo de antimicrobianos disponibilizados pela Secretaria Municipal da Saúde de Curitiba e Secretaria de Estado da Saúde do Paraná.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (87394318.0.0000.0020).

5.2 CENÁRIO, PARTICIPANTES E PERÍODO DO ESTUDO

O estado do Paraná está localizado no sul do Brasil e apresenta área territorial de 199.298,982 km². De acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE- <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/pr/curitiba/panorama>), a população estimada no estado em 2021 é de 11.597.484 pessoas com densidade demográfica de 52,40 habitantes/ km².

Já o município de Curitiba, que é a capital do estado, apresenta área territorial de 434,892 Km², população estimada de 1.963.726 pessoas (2021) , com densidade demográfica de 4.027,04 habitantes/km² e produto interno bruto per capita de R\$ 45.458,29 (2018).

Os participantes do estudo incluíram os hospitais que notificam dados relacionados às infecções hospitalares para a Secretaria Municipal da Saúde de Curitiba e Secretaria de Estado da Saúde do Paraná de acordo com a legislação vigente.

Considerando os objetivos específicos deste estudo, os estabelecimentos de saúde foram agrupados de forma a permitir as análises propostas, conforme apresentado a seguir:

- Para a identificação do perfil microbiológico das IRAS em Curitiba, foram analisados os dados notificados de 24 hospitais com UTI, no intervalo compreendido entre janeiro de 2012 e dezembro de 2017, dividido em períodos semestrais. Hospitais com perfil de atendimento exclusivo maternidade foram excluídos da análise.
- Para o conhecimento do perfil das IRAS em terapia intensiva neonatal no estado foram analisados dados notificados de 47 UTIs neonatais, no intervalo de tempo compreendido entre janeiro de 2019 e junho de 2020 estratificado em períodos trimestrais.
- Para a análise do perfil de IRAS e consumo de antimicrobianos em terapia intensiva adulto no estado, foram analisados os dados notificados de 118 UTIs adulto, no período compreendido entre janeiro de 2019 e dezembro de 2020 dividido em períodos mensais.

5.3 VARIÁVEIS E FONTES DE DADOS

Os dados utilizados para este estudo foram disponibilizados pela Secretaria Municipal da Saúde de Curitiba e Secretaria de Estado da Saúde do Paraná, os quais são provenientes da notificação agrupada de IRAS realizada pelas Comissões de Controle de Infecção Hospitalar de cada estabelecimento, como parte do programa de vigilância e monitoramento de IRAS do estado e município.

Quanto à forma de notificação, no município os dados foram enviados por cada estabelecimento através de planilhas mensais. Já para o estado, as notificações são realizadas diretamente no Sistema Online de Notificação de Infecção Hospitalar (SONIH) na plataforma web <https://www.sonih.saude.pr.gov.br>

Todas as instituições são orientadas a utilizar critérios diagnósticos de IRAS de acordo com a orientação da ANVISA^{15,60} para as diferentes topografias de infecção (pneumonia associada ou não a ventilação mecânica, infecção de corrente sanguínea associada ou não a cateter central e infecção de trato urinário associado ou não a sonda vesical de demora).

Em UTI neonatal as infecções são notificadas no SONIH de forma agrupada por categoria de peso ao nascimento (A= < 750g; B = 750-999g; C = 1.000-1.499g; D = 1.500-2.499 g; E \geq 2.500g).⁶⁰ Especificamente para os pacientes neonatais, além das infecções primárias de corrente sanguínea associadas ou não a cateter central, também são solicitados os dados agrupados de sepse clínica (episódios de infecção definidos clinicamente, sem foco identificado e sem identificação de agente etiológico).

Para os laboratórios que apoiam os hospitais quando à identificação microbiológica dos agentes etiológicos de IRAS, em relação ao método utilizado, tanto os meios convencionais (*Kirby-Bauer*) quanto automatizados são aceitos. Sobre os pontos de corte para determinação de sensibilidade aos antimicrobianos, tanto parâmetros do CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute* - <https://clsi.org/>) quanto EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* - <https://eucast.org/>) e BrCAST (*Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*- <http://brcast.org.br/>) são considerados.

Os microrganismos que devem ser notificados a depender da topografia de infecção incluem Gram-negativos não-fermentadores (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*), além de Gram-negativos

fermentadores (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Citrobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Morganella morgani* e outros microrganismos da ordem Enterobacterales), Gram-positivos (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococci coagulase-negativo*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*) e fungos (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, outra *Candida* não-*albicans* e *Candida spp.* sem identificação de espécie).

Quanto ao perfil de sensibilidade destes microrganismos aos antimicrobianos, são solicitados os seguintes dados: a) cefalosporinas de quarta geração e carbapenêmicos para bacilos Gram-negativos; b) oxacilina e vancomicina para *S. aureus* e *Staphylococci coagulase-negativo*; c) ampicilina e vancomicina para *Enterococcus spp.* Para *Candida spp.* não é solicitado perfil de sensibilidade a antifúngicos.

Em relação ao consumo de antimicrobianos, os hospitais são solicitados a informar número de frascos por antibiótico consumidos em UTI adulto. A conversão em gramas é feita pelo próprio sistema de notificação (SONIH). Os antibióticos que foram incluídos nesta análise são polimixina B, colistina (ou polimixina E), meropenem, piperacilina/tazobactam, ampicilina/sulbactam parenteral, cefepime, ceftriaxona, ciprofloxacino parenteral, levofloxacino parenteral e moxifloxacino parenteral.

Para viabilizar o cálculo de taxas, foram utilizadas informações da estatística hospitalar como número de novas admissões, pacientes-dia, ventilação mecânica-dia, cateter venoso central-dia, sonda vesical-dia.

Quanto a características das instituições, dados referentes ao perfil de atendimento, esfera administrativa e de ensino foram incluídos.

A validação dos dados enviados pelos hospitais é realizada pelos profissionais responsáveis pelo acompanhamento destas informações nas secretarias de saúde do município e estado.

5.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para o cálculo dos indicadores foram utilizadas as definições apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1 – Definições e cálculo de indicadores utilizados para as análises

Indicador	Cálculo
Adesão à notificação SONIH	Número de meses notificados por hospital/ número de meses previsto x 100 no período analisado
Taxa global de IRAS	Número de IRAS/número de admissões no período x 100 no período analisado
Densidade de incidência de IRAS/1.000 pacientes-dia	Número de IRAS/número de pacientes-dia x 1.000 no período analisado
Densidade de incidência de IRAS associada a dispositivo invasivo /1.000 dispositivos-dia	Número de IRAS associada a dispositivo invasivo / dispositivo invasivo-dia x 1.000 (VM, CVC SVD) no período analisado
Taxa de utilização de dispositivo invasivo	Número de dispositivo invasivo-dia/número de pacientes-dia x 100 (VM, CVC, SVD) no período analisado
Percentual de sensibilidade de um microrganismo a determinado antimicrobiano	Número de notificações com perfil sensível/Número total de notificações com todos os perfis) por topografia específica de infecção no período analisado
Densidade de incidência de um microrganismo específico com perfil de sensibilidade	Número de notificações de um microrganismo específico com perfil de sensibilidade/pacientes-dia x 1.000 no período analisado
Dose Diária Definida/1.000 pacientes-dia	(Consumo mensal em grama/índice ATC WHO)/pacientes-dia x 1.000 no período analisado

Para comparações de densidade de incidência de IRAS em UTI neonatal quanto à categoria de peso de nascimento, foi estabelecido o corte de 1.500g.

Para o cálculo da dose diária definida ou DDD/1.000 pacientes-dia, o consumo mensal em gramas foi dividido pelo índice ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*) do antimicrobiano disponível em *Collaborating Centre of Drug Statistics Methodology index* da OMS (https://www.whocc.no/atc_ddd_index/), e posteriormente dividido pelo número de pacientes-dia no período correspondente, com resultado multiplicado por 1.000.

Para estatística descritiva foi utilizado o software *IBM SPSS Statistics 23.0*. Para comparações entre médias em conjunto de dados não paramétricos, foram utilizados os testes de *Mann-Whitney* e *Kruskal Wallis*, considerando nível alfa de 0,05 e 95% de intervalo de confiança (IC).

Para análise de tendência foi aplicada a regressão de *Joinpoint* versão 4.9.0.0 disponibilizada pelo Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos (*National Cancer Institute* - <https://surveillance.cancer.gov/help/joinpoint>).

O modelo de regressão de *Joinpoint* é um método que permite analisar tendências temporais (ex. taxas de incidência, prevalência, sobrevida), indentificando segmentos que melhor explicam uma tendência no tempo.

Este método utiliza como padrão uma sequência de testes de permutação para selecionar o número de *joinpoints* ou pontos de inflexão, ou mudanças de tendência na série analisada e assegurar que a probabilidade aproximada do erro Tipo I é inferior ao nível de significância (nível alfa) especificado.⁶¹

Assumindo que o número mínimo padrão de pontos de inflexão é zero, o erro Tipo I é a probabilidade de se concluir incorretamente que o modelo subjacente tem um ou mais pontos de inflexão quando de fato o verdadeiro modelo subjacente não tem pontos de junção.⁶²

Para análise dos dados deste estudo, foram utilizados os parâmetros definidos como padrão pelo modelo, incluindo transformação logarítmica dos dados, número de permutações

(4.499), número mínimo e máximo de *joinpoints* (0 e 4), nível de significância de 0,05 e IC de 95%.

As variáveis dependentes e o erro padrão foram calculadas pelo programa a partir dos valores correspondentes ao numerador e denominador indicados. A variável independente definida foi o intervalo de tempo, o qual foi estratificado em períodos semestral, trimestral ou mensal de acordo com o grupo de dados analisados para o perfil de IRAS em hospitais com UTI em Curitiba-PR, perfil de IRAS em UTIs neonatais do Paraná e perfil de IRAS em UTI adulto no Paraná, respectivamente.

Uma vez calculado, o modelo fornece então os valores da alteração percentual correspondentes entre os segmentos identificados a partir dos intervalos de tempo definidos no estudo, ou seja, semestral (APS), trimestral (APT) ou mensal (APS), podendo ser negativa (redução), positiva (aumento) ou nula.

6. RESULTADOS

6.1 PERFIL MICROBIOLÓGICO DE IRAS EM HOSPITAIS COM UTI DE CURITIBA

Para a análise do perfil microbiológico das IRAS na cidade de Curitiba, 24 hospitais com UTI foram incluídos na análise, sendo 13 privados, 5 públicos e 6 com um perfil misto (público e privado). Quanto ao tipo de UTI, 17 estabelecimentos possuem apenas UTI adulto, 6 possuem UTI adulto e UTI neonatal e um hospital tem apenas atendimento em UTI pediátrica.

Entre janeiro de 2012 e dezembro de 2017 foram notificadas 39.832 infecções em 1.503.634 admissões (2,65%) e 23.955 microrganismos foram reportados como agentes etiológicos de IRAS (Tabela1). Quanto à distribuição em percentis (P), o P50 foi de 2,38% e P90 de 8,17%. Pela regressão de *Joinpoint*, não foram detectados pontos de inflexão no período observado, mas houve uma redução de -2,3% (IC 95% -0,4; -0,6), $p=0,015$.

Bacilos Gram-negativos representaram a maioria dos agentes etiológicos notificados em IRAS, sendo que bacilos Gram-negativos não-fermentadores foram predominantes em infecções do trato respiratório (Tabela 3). Já em trato urinário e sítio cirúrgico, os bacilos Gram-negativos fermentadores foram os patógenos mais frequentes.

Em corrente sanguínea, Gram-positivos obtiveram a frequência de 46,2% (2.975/6.979). No entanto, se considerada a soma de microrganismos Gram-negativos fermentadores (2.514) e não-fermentadores (914), em relação ao total (6.979), a frequência de patógenos Gram-negativos chega a 49,1% das notificações, superando as notificações de agentes Gram-positivos neste sítio de infecção.

Tabela 2 - Análise semestral da taxa de IRAS em 24 hospitais com UTI, em Curitiba-PR (2012-2017)

Período	Admissões (N)	IRAS (N)	Tx IRAS (%)	Tx IRAS (Med %)	Tx IRAS (DesvP)	Tx IRAS (Min %)	Tx IRAS (Max%)	Percentil %			
								25	50	75	95
1sem12	123.223	3.734	3,03	3,20	,49	,73	10,37	1,88	2,47	3,61	10,02
2sem12	107.240	3.493	3,26	3,21	,53	,46	12,41	1,87	2,52	3,85	11,50
1sem13	126.997	3.457	2,72	3,09	,48	,22	10,85	1,99	2,51	3,62	10,19
2sem13	124.594	3.218	2,58	3,18	,50	,37	11,52	1,93	2,40	3,29	10,48
1sem14	140.662	3.538	2,52	3,18	,50	,34	9,38	1,72	2,02	3,89	9,14
2sem14	130.334	3.072	2,36	2,81	,45	,31	9,32	1,31	2,16	3,89	8,74
1sem15	121.375	3.412	2,81	2,97	,42	,66	9,76	1,78	2,54	3,74	9,00
2sem15	119.861	3.067	2,56	2,67	,42	,33	8,82	1,14	2,16	3,40	8,44
1sem16	129.818	3.489	2,69	2,83	,46	,79	10,03	1,18	2,29	3,47	9,36
2sem16	131.980	3.356	2,54	2,63	,42	,94	9,33	1,16	2,19	3,23	8,89
1sem17	126.927	3.181	2,51	2,57	,38	,82	8,07	1,32	2,39	3,12	7,68
2sem17	120.623	2.815	2,33	2,27	,30	,47	6,74	1,39	2,02	2,58	6,56
Total	1.503.634	39.832	2,65	2,87	,12	,22	12,41	1,50	2,38	3,32	8,17

Fonte: o autor, 2021.

Nota: N, número; sem, semestre; IRAS, infecção relacionada à assistência à saúde; Tx, taxa; Med, média; DesvP, desvio padrão; Min, mínimo; Max, máximo.

Tabela 3- Distribuição de microrganismos notificados em IRAS em 24 hospitais com UTI de Curitiba-PR (2012-2017)

Topografia de IRAS	ICS		ITR		ITU		ISC		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
GN-NF	904	13,0	2.526	40,3	759	13,5	788	16,8	4.977	21,1
GN-F	2.514	36,0	2.484	39,7	4.106	72,9	2.144	45,6	11.248	47,7
GP	2.975	42,6	1.253	20,0	769	13,6	1.770	37,6	6.767	28,7
FG	586	8,4	*		*		*		586	2,5
Total	6.979	100,0	6.263	100,0	5.634	100,0	4.702	100,0	23.935	100,0

Fonte: o autor, 2021.

Nota: IRAS, infecção relacionada à assistência à saúde; GN-NF, Gram-negativo não-fermentador; GN-F, Gram-negativo fermentador; GP, gram-positivo; FG, fungo; ICS, infecção de corrente sanguínea; ITR, infecção de trato respiratório; ITU, infecção de trato urinário; ISC, infecção de sítio cirúrgico; UTI, unidade de terapia intensiva; *, dado não solicitado.

A distribuição dos principais bacilos Gram-negativos variou de acordo com a topografia de IRAS (Tabela 4). Em infecções do sítio cirúrgico, *E. coli* (20,7%), *K. pneumoniae* (20,7%) e *Enterobacter spp.* (16,1%) foram os patógenos mais frequentes. Em infecções do trato respiratório, *P. aeruginosa* (28,7%), *K. pneumoniae* (24,9%) e *A. baumannii* (21,7%) foram os principais agentes. Em infecções de corrente sanguínea *K. pneumoniae* ficou em primeiro lugar (32,1%), seguido de *Enterobacter spp.* (14,5%) e outros microrganismos da ordem Enterobacterales (14,5%). Finalmente, em infecções do trato urinário, *E. coli* foi a espécie mais notificada (33,3%), seguido de *K. pneumoniae* (30,8%) e *P. aeruginosa* (12,6%).

Quanto ao percentual de microrganismos Gram-negativos sensíveis aos carbapenêmicos notificados em cada uma das topografias de IRAS (Tabela 4), a espécie com maior percentual de sensibilidade foi *E. coli* com mais de 95% das notificações em todos os sítios de infecção estudados. Por outro lado, *A. baumannii* foi o agente que apresentou o menor percentual, com 15,4% de sensibilidade aos carbapenêmicos em infecções de trato respiratório e 25,9% em infecções de corrente sanguínea. O segundo agente etiológico com menor sensibilidade aos carbapenêmicos foi *K. pneumoniae* (Min. 51,0%; Max. 54,1%), seguido de *P. aeruginosa* (Min. 64,9%; Max. 84,1%).

Tabela 4- Perfil de sensibilidade de microrganismos Gram-negativos notificados em IRAS em 24 hospitais com UTI de Curitiba-PR (2012-2017)

Microrganismo	ISC		Carb-S		ITR		Carb-S		ICS		Carb-S		ITU		Carb-S		Total	Carb-S
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<i>E. coli</i>	608	20,7	594	97,7	261	5,2	259	99,2	424	12,4	409	96,5	1.621	33,3	1.603	98,9	2.914	98,3
<i>K. pneumoniae</i>	608	20,7	310	51,0	1.245	24,9	661	53,1	1.098	32,1	614	55,9	1.496	30,8	810	54,1	4.447	53,9
<i>Enterobacter spp.</i>	473	16,1	428	90,5	472	9,4	434	91,9	495	14,5	439	88,7	517	10,6	459	88,8	1.957	89,9
<i>Outros Enterobacterales</i>	455	15,5	422	92,7	506	10,1	459	90,7	497	14,5	457	92,0	472	9,7	430	91,1	1.930	91,6
<i>P. aeruginosa</i>	497	17,0	418	84,1	1.437	28,7	932	64,9	463	13,5	315	68,0	611	12,6	423	69,2	3.008	69,4
<i>A. baumannii</i>	291	9,9	66	22,7	1.089	21,7	168	15,4	441	12,9	114	25,9	148	3,0	33	22,3	1.969	19,3
Total	2.932	100,0	2.238	76,3	5.010	100,0	2.913	58,1	3.418	100,0	2.348	68,7	4.865	100,0	3.758	77,2	16.225	69,4

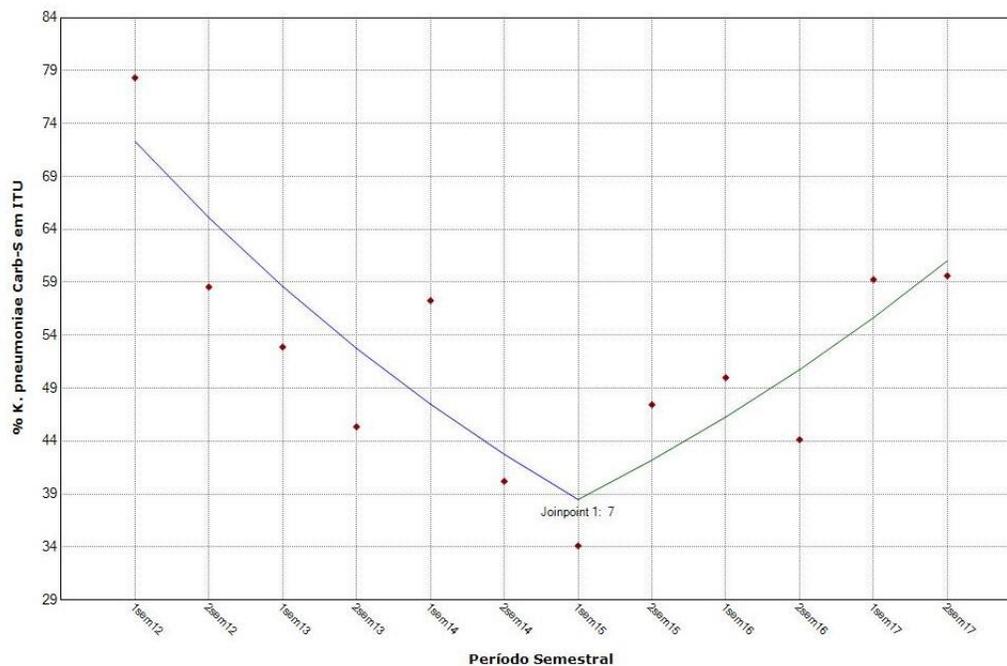
Fonte: o autor, 2021

Nota: IRAS, infecção relacionada à assistência à saúde; UTI, unidade de terapia intensiva; ISC, infecção de sítio cirúrgico; ITR, infecção de trato respiratório; ICS, infecção de corrente sanguínea; ITU, infecção de trato urinário; Carb-S, sensível aos carbapenêmicos; N, número.

Quanto à análise de tendência do percentual de bactérias Gram-negativas sensíveis aos carbapenêmicos notificados em IRAS pela regressão de *Joinpoint* em períodos semestrais (Tabela 5), foi possível evidenciar um ponto de inflexão para *K. pneumoniae*, com redução significativa de 10,71% no período entre 2012 e 2014 (IC 95% -18,02; -2,75; p=0,02), seguido de um aumento de 6,54% entre 2015 e 2017 (IC 95% -2,00;15,83; p=0,12), porém sem significância estatística.

Em análise com maior detalhe, quando o percentual de sensibilidade aos carbapenêmicos para *K. pneumoniae* foi analisado para cada topografia de infecção (Tabela 6), houve detecção de tendência semelhante apenas em infecções do trato urinário. Entre 2012 e primeiro semestre de 2015 a variação foi de -9,98% (IC 95% -16,03; -3,48; p=0,01) e após, houve aparente incremento de 9,66% (IC 95% -1,75; 22,39; p=0,09), conforme ilustrado na Figura 1.

Figura 1 – Regressão de *Joinpoint* para percentual de *K. pneumoniae* sensível aos carbapenêmicos notificada em ITU, em 24 hospitais com UTI, Curitiba-PR (2012-2017)



Fonte: o autor, 2021.

Nota: ♦ APS (1sem12-1sem15): -9,98*; APS (1sem15-2sem17): 9,66.

ITU, infecção do trato urinário; UTI, unidade de terapia intensiva; Carb-S, sensível aos carbapenêmicos; sem, semestre; APS, alteração percentual semestral; * indica que a alteração percentual semestral é diferente de zero com nível $\alpha=0,05$.

Tabela 5– Regressão de Joinpoint para percentual de sensibilidade dos carbapenêmicos em bacilos Gram-negativos notificados em IRAS, em 24 hospitais com UTI, Curitiba-PR (2012-2017)

Microorganismos IRAS	APS 2012–2017		Joinpoint	IC 95% inferior	IC 95% superior	valor p
	em	Carb-S%				
<i>E. coli</i>		-0,02 (2012–2017)	0	-0,24	0,19	0,82
<i>K. pneumoniae</i>		-10,71 (2012–2014)	1	-18,02	-2,75	0,02
		6,54 (2015–2017)		-2,00	15,83	0,12
<i>Enterobacter spp.</i>		0,53 (2012–2017)	0	-0,24	1,30	0,16
Outros Enterobacterales		9,60 (2012–2013)	1	5,48	13,88	0,00
		0,08 (2013–2017)		-0,23	0,39	0,57
<i>P. aeruginosa</i>		1,49 (2012–2017)	0	-0,17	3,17	0,07
<i>A. baumannii</i>		-2,49 (2012–2017)	0	-7,26	2,52	0,29

Fonte: o autor, 2021

Nota: IRAS, infecção relacionada à assistência à saúde; UTI, unidade de terapia intensiva; Carb-S, sensível aos carbapenêmicos; APS, alteração percentual semestral.

Tabela 6- Regressão de Joinpoint para percentual da sensibilidade dos carbapenêmicos em K. pneumoniae notificada nas topografias de IRAS, em 24 hospitais com UTI, Curitiba-PR (2012-2017)

Topografia de IRAS	APS	<i>Joinpoint</i>	IC 95% inferior	IC 95% superior	valor p
ISC	-3,93 (2012–2017)	0	-8,19	0,52	0,08
ITR	-1,74 (2012–2017)	0	-5,48	2,15	0,34
ICS	-2,02 (2012–2017)	0	-4,80	0,83	0,14
ITU	-9,98 (2012–2014)	1	-16,03	-3,48	0,01
	9,66 (2015–2017)		-1,75	22,39	0,09

Fonte: o autor, 2021.

Nota: IRAS, infecção relacionada à assistência à saúde; UTI, unidade de terapia intensiva; Carb-S, sensível aos carbapenêmicos; ICS, infecção de corrente sanguínea; ITR, infecção de trato respiratório; ITU, infecção de trato urinário; ISC, infecção de sítio cirúrgico; APS, alteração percentual semestral.

6.2 PERFIL DAS IRAS EM UTI NEONATAL NO PARANÁ

Entre as 47 UTIs neonatais incluídas neste estudo, 12 (25,5%) pertencem a instituições privadas, 23 (48,9%) são de instituições mistas (privada e pública) e 12 (25,5%) são de hospitais públicos. Hospitais com ensino representam 65,96% (31/47) da amostra analisada.

A adesão das 47 UTIs neonatais à notificação mensal das IRAS no SONIH foi em média 97% (IC95% 95,0; 98,8) no período entre janeiro 2019 a junho 2020.

A distribuição dos hospitais com UTI neonatal entre as macrorregionais do estado identificou 24 (51,1%) das instituições na macrorregional leste, das quais 11/24 (48,43%) são localizados na cidade de Curitiba, a capital do estado. As outras instituições são distribuídas entre a macrorregional norte (8/47;17%), oeste (8/47; 17,0%) e noroeste (7/47 (14,9%).

O número de admissões durante o período de análise foi de 36.567 pacientes. A distribuição por categoria de peso de nascimento foi de 988 (2,7%) para categoria A, 2.035 (5,6%) para categoria B, 5.018 (15,9%) para categoria C, 12.879 (35,2%) para categoria D e 14.847 (39,6%) para categoria E.

De acordo com a Tabela 7, durante o período de estudo, 2.514 IRAS foram reportadas em 36.567 admissões (6,87%) e 256.720 pacientes-dia (9,79/1.000 pacientes-dia). Entre as topografias de infecções associadas ou não a dispositivos invasivos, IPCSL associadas ou não ao cateter venoso central foram as mais frequentes (36,9%; 928/2.514), seguido de pneumonia associada ou não à ventilação mecânica (15%; 377/2.514) e ITU associado ou não à sondagem vesical de demora (3,1%; 78/2.514). Esses achados refletem a taxa de utilização de dispositivos

invasivos nesta população (Figura 3), especialmente elevada em cateter venoso central com taxa média de utilização no período de 48,42% (IC95% 47,21; 49,62).

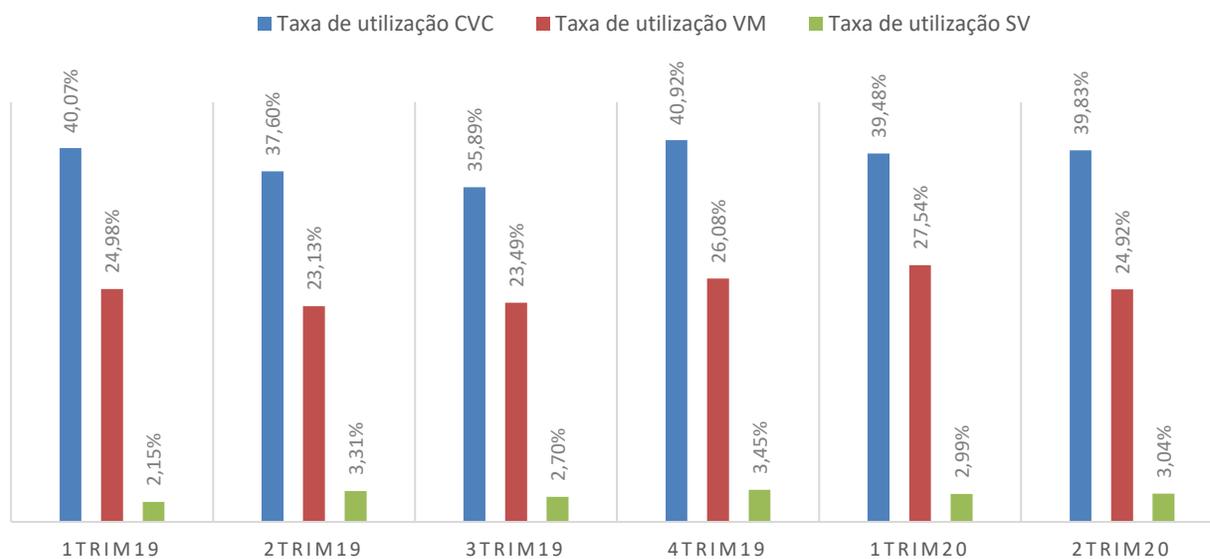
Tabela 7– Ocorrência de IRAS em 47 UTIs neonatais, Paraná (jan19 – jun20)

Ocorrência/Período	1trim19	2trim19	3trim19	4trim19	1trim20	2trim20	Total	Média
IRAS	452	423	382	510	394	353	2.514	419
Admissões	6.615	6.620	5.922	5.550	6.266	5.594	36.567	6.095
Pacientes-dia	42.062	43.118	44.152	42.476	43.245	41.667	256.720	42.787
IPCSL-CVC	138	120	131	106	128	126	749	125
IPCSL Não-CVC	26	41	30	25	31	26	179	30
PAV	37	45	33	39	45	41	240	40
PNEU	16	29	29	28	16	19	137	23
ITU SV	3	5	2	4	2	3	19	3
ITU Não-SV	7	10	9	10	14	9	59	10
Sepse Clínica	82	86	56	63	82	67	436	73
Outras infecções	143	87	92	235	76	62	695	116
CVC-dia	16.854	16.214	15.848	17.381	17.075	16.595	99.967	16.661
VM-dia	10.506	9.975	10.373	11.079	11.910	10.383	64.226	10.704
SV-dia	906	1.427	1.194	1.467	1.291	12.66	7.551	1.259

Fonte: o autor, 2021

Nota: IPCSL-CVC, infecção primária de corrente sanguínea laboratorialmente confirmada associada ao cateter venoso central; PAV, pneumonia associada à ventilação mecânica; PNEU, pneumonia não associada à ventilação mecânica; ITU-SV, infecção do trato urinário associada a sonda vesical de demora; ITU NÃO-SV, infecção do trato urinário não associada a sonda vesical de demora. ; CVC-dia, cateter venoso central-dia, VM-dia, ventilação mecânica-dia; SV, sonda vesical de demora-dia; trim, trimestre.

Figura 2 – Taxa de utilização de dispositivo invasivo em 47 UTIs neonatais, Paraná (jan19-jun20)



Fonte: o autor, 2021.

Nota: UTIs – unidades de terapia intensiva; CVC, cateter venoso central, VM, ventilação mecânica; SV, sonda vesical de demora.

A densidade média de incidência de IRAS/1.000 pacientes/dia foi maior nos recém-nascidos com peso de nascimento inferior a 1.500g, em comparação àqueles com peso de nascimento acima desta referência [18,32, (IC 95% 16,28; 20,37) versus 9,24; (IC 95% 8,26; 10,21) $p < 0,001$], contudo, não foi detectada diferença significativa para IPCSL-CVC/1.000 CVC-dia [8,44 (IC 95% 8,26; 10,21) versus 6,80, (IC 95% 5,62; 7,98), $p = 0,163$].

Nos hospitais com atividade de ensino, a densidade média de incidência de IRAS/1.000 pacientes-dia e IPCSL CVC/1.000 CVC-dia foi mais elevada quando comparada com instituições sem atividades de ensino: [14,90 (IC 95% 13,56;16,26) versus 11,31 (IC 95% 9,20; 13,42), $p < 0,001$] e [7,92 (IC 95% 6,87; 8,96) versus 6,98 (IC 95% 5,36; 8,60), $p = 0,014$], respectivamente.

A densidade de incidência trimestral das infecções associadas a dispositivos por categoria de peso ao nascimento está apresentada na Tabela 8. A análise de tendências pela regressão de *Joinpoint* realizada para a densidade de incidência de IPCSL-CVC/1.000 CVC-dia não mostrou variação significativa em nenhuma das categorias de peso (Tabela 9).

Tabela 8 - Densidade de incidência de infecções associadas a dispositivos/invasivos por 1.000 dispositivos-dia, por categoria de peso ao nascimento, em 47 UTIs neonatais, Paraná (jan19-jun20)

(Continua)

Categoria PN	DI/1.000 dispositivos-dia	1trim19	2trim19	3trim19	4trim19	1trim20	2trim20	Média
A	IPCSL-CVC	10,33	7,51	9,20	10,20	7,51	8,93	8,95
	PAV	4,99	9,04	0,00	5,28	6,47	3,13	4,82
	ITU-SV	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
B	IPCSL-CVC	7,57	7,30	6,13	4,73	6,12	7,05	6,48
	PAV	4,31	3,80	3,26	1,84	1,89	2,25	2,89
	ITU-SV	0,00	4,25	1,97	3,31	1,63	5,35	2,75
C	IPCSL-CVC	8,14	6,18	8,91	7,56	9,41	6,31	7,75
	VAP	2,78	4,19	3,04	4,96	4,15	3,88	3,83
	ITU-SV	5,62	7,75	0,00	4,88	0,00	0,00	3,04
D	IPCSL-CVC	7,35	8,44	8,60	4,37	7,36	6,80	7,15
	PAV	0,73	2,89	3,68	1,96	1,81	3,78	2,48
	ITU-SV	12,05	0,00	0,00	2,20	2,60	0,00	2,81

Tabela - 8 Densidade de incidência de infecções associadas a dispositivos/invasivos por 1.000 dispositivos-dia, por categoria de peso ao nascimento, em 47 UTIs neonatais, Paraná (jan19-jun20)

								(Conclusão)
Categoria PN	DI/1.000 dispositivos-dia	1trim19	2trim19	3trim19	4trim19	1trim20	2trim20	Média
	IPCSL-CVC	7,57	7,30	6,13	4,73	6,12	7,05	6,48
E	PAV	4,31	3,80	3,26	1,84	1,89	2,25	2,89
	ITU-SV	0,00	4,25	1,97	3,31	1,63	5,35	2,75

Fonte: o autor, 2021.

Nota: UTIs, unidades de terapia intensiva; DI, densidade de incidência; A, <750g; B, 750-999 g; C, 1.000-1.499 g; D, 1.500-2.499 g; E, ≥2.500 g IPCSL-CVC, infecção primária de corrente sanguínea associada ao cateter venoso central; PAV, pneumonia associada à ventilação mecânica; ITU-SV, infecção do trato urinário associada a sonda vesical.

Tabela 9- Análise de tendência pela regressão de *Joinpoint* de IPCSL-CVC/1.000 CVC-dia, por categoria de peso ao nascimento em 47 UTIs neonatais, Paraná (jan19- jun20)

Categoria PN	APT	<i>Joinpoint</i>	IC 95% inf.	IC 95% sup.	valor p
A	-2,63	0	-11,1	6,6	0,46
B	1,12	0	-16,1	21,8	0,87
C	0,33	0	-12,0	14,4	0,94
D	-3,81	0	-17,2	11,7	0,51
E	-2,98	0	-12,8	7,9	0,47

Fonte: o autor, 2021.

Nota: PN, peso ao nascimento; trim, trimestre; APT, alteração percentual trimestral; IC, intervalo de confiança; inf., inferior; sup., superior; A= <750g; B = 750-999g; C =1.000-1.499g; D =1.500-2.499g; E = ≥2.500g.

De acordo com a Tabela 10 os agentes mais frequentemente identificados em IPCSL CVC foram *Staphylococci* coagulase-negativo, seguido de *K. pneumoniae*, *Candida spp.* e *S. aureus*.

Sobre as espécies de *Candida spp.*, as espécies não-albicans representaram 35,6% (21/59), enquanto *C. albicans*, 45,8% (27/59). Em 11 de 59 (18,6%) notificações, as espécies de *Candida* não foram identificadas. A *C. parapsilosis* foi a espécie mais prevalente entre as não-albicans (15/21, 71,4 %). Não houve alteração significativa na proporção de notificação de *C. albicans* em relação a outras espécies nos trimestres estudados [- 1,16 (IC 95% -17,7; 18,8), p= 0,86].

Tabela 10 - Agentes etiológicos identificados em IPCSL em 47 UTIs neonatais, Paraná (jan19-jun20)

Microorganismo	IPCSL-CVC		IPCSL Não-CVC	
	N	Ordem	N	Ordem
SCN	276	1	32	1
<i>K. pneumoniae</i>	64	2	20	2
<i>Candida spp.</i>	59	3	-	
<i>S. aureus</i>	39	4	14	3
<i>Enterobacter spp.</i>	37	5	4	5
<i>E. coli</i>	29	6	2	6
<i>Serratia spp.</i>	28	7	-	
Outros Enterobacterales	24	8	2	6
<i>P. aeruginosa</i>	22	9	2	6
<i>E. faecalis</i>	18	10	1	7
<i>A. baumannii</i>	13	11	2	6
<i>S. maltophilia</i>	6	12	7	4
<i>B. cepacia complex</i>	4	13	1	7
<i>E. faecium</i>	-		1	7
Outro	73		10	
Sem cultura	17		55	
Cultura negativa	47		25	
Total	759		178	

Fonte: o autor, 2021.

Nota: IPCSL- CVC, infecção primária de corrente sanguínea laboratorialmente confirmada associada ao cateter venoso central; IPCSL Não-CVC, infecção primária de corrente sanguínea laboratorialmente confirmada não associada ao cateter venoso central ; UTI, unidade de terapia intensiva; SCN, *Staphylococci* coagulase-negativo.

Quanto ao perfil de sensibilidade dos principais agentes etiológicos em IPCSL (Tabela 11), entre as bactérias Gram-positivas, *S. aureus* apresentou 81,13% sensibilidade à oxacilina porém, para *Staphylococci* coagulase-negativo o percentual de sensibilidade foi apenas 29,32%.

Entre os bacilos Gram-negativos fermentadores, *K. pneumoniae* apresentou a menor sensibilidade à cefalosporina de quarta geração (51,19%), seguido por *Enterobacter spp.*

(63,41%) e *E. coli* (66,67%). Por outro lado, a sensibilidade aos carbapenêmicos foi superior a 90% para todos estes agentes etiológicos.

Entre os bacilos Gram-negativos não-fermentadores, a sensibilidade de *A. baumannii* e *P. aeruginosa* a carbapenêmicos foi de 86,67% e 83,33%, respectivamente.

Tabela 11 – Perfil de sensibilidade de agentes notificados em IPCSL, em 47 UTIs neonatais, Paraná (jân19-jun20)

Microorganismo	Perfil de Sensibilidade		
GN não-fermentadores	N	Carb-S (%)	
<i>A. baumannii</i>	15	86,67	
<i>P. aeruginosa</i>	24	83,33	
GN fermentadores	N	Carb-S (%)	4Cef-S (%)
<i>E. coli</i>	36	100,0	66,67
<i>Serratia spp.</i>	30	100,0	86,67
<i>Enterobacter spp.</i>	41	97,56	63,41
<i>K. pneumoniae</i>	84	92,86	51,19
Outros Enterobacterales	26	88,46	73,08
Gram-positivos	N	Oxa-S (%)	Vanco-S (%)
<i>S. aureus</i>	53	81,13	100,0
<i>Staphylococci</i> coagulase-negativo	307	29,32	99,67
<i>E. faecalis</i>	19	-	94,74

Fonte: o autor, 2021.

Nota: IPCSL, infecção primária de corrente sanguínea; UTIs, unidades de terapia intensiva; GN, Gram-negativo; Carb-S, sensível aos carbapenêmicos; 4Cef-S, sensível às cefalosporinas de 4 geração; Oxa-S, sensível à oxacilina; Vanco-S, sensível à vancomicina; N, número.

Foi realizada análise de tendência do percentual de sensibilidade das bactérias notificadas como agentes etiológicos de IPCSL, contudo, não foi identificada variação significativa durante o período estudado (Tabela 12).

Tabela 12 - Análise de tendência para percentual de sensibilidade de agentes etiológicos em IPCSL, em 47 UTIs neonatais, Paraná (jan19-jun20)

GN não-fermentadores	APT	Joinpoint	IC 95% inf.	IC 95% sup.	valor p
<i>A. baumannii</i> Carb-S	-1,45	0	-16,1	15,8	0,81
<i>P. aeruginosa</i> Carb-S	-4,20	0	-14,6	7,4	0,35
GN fermentadores	APT	Joinpoint	IC 95% inf.	IC 95% sup.	valor p
<i>E. coli</i> 4Cef-S	9,94	0	-6,4	29,1	0,17
<i>Serratia spp.</i> 4Cef-S	-4,42	0	-16,5	9,4	0,40
<i>Enterobacter spp.</i> 4Cef-S	3,63	0	-10,9	20,6	0,54
<i>Enterobacter spp.</i> Carb-S	0,80	0	-2,9	4,6	0,58
<i>K. pneumoniae</i> 4Cef-S	4,05	0	-17,7	31,6	0,66
<i>K. pneumoniae</i> Carb-S	0,22	0	-6,3	7,2	0,93
Outros Enterobacterales 4Cef-S	-1,63	0	-19,1	19,5	0,82
Outros Enterobacterales Carb-S	-2,48	0	-10,7	6,6	0,47
Gram-positivos	APT	Joinpoint	IC 95% inf.	IC 95% sup.	valor p
<i>S. aureus</i> Oxa-S	5,46	0	-1,9	13,4	0,11
<i>Staphylococci</i> coagulase-negativo Oxa-S	-11,58	0	-29,6	11,0	0,20
<i>E. faecalis</i> Vanco-S	3,27	0	-2,4	9,3	0,19

Fonte: o autor, 2021

Nota: UTIs, unidades de terapia intensiva; GN, Gram-negativo; Carb-S, sensível aos carbapenêmicos; 4Cef-S, sensível às cefalosporinas de 4º geração; Oxa-S, sensível à oxacilina; Vanco-S, sensível à vancomicina; N, número; GN, Gram-negativo; APT, alteração percentual trimestral.

6.3 PERFIL DE IRAS EM UTI ADULTO NO PARANÁ

Cento e dezoito UTIs adulto notificaram no SONIH entre janeiro de 2019 e dezembro de 2020. A adesão média à notificação foi de 90,11% (IC 95% 85,99; 94,23).

No período do estudo foram notificadas 18.578 IRAS em 268.071 admissões (6,93%) e 1.272.909 pacientes-dia (14,59/1000 pacientes-dia).

A Tabela 13 apresenta a distribuição dos principais indicadores de IRAS em UTI adulto em percentis (25, 50, 75 e 90) no ano de 2019 e 2020. É possível notar que praticamente todos os indicadores tiveram aparente aumento de um ano para outro.

Pela regressão de *Jointpoint* (Figura 3) feita para a densidade de incidência de IRAS/1.000 paciente-dia em UTI adulto foi detectado um ponto de inflexão a partir do mês de fevereiro de 2020 com incremento significativo neste indicador [jan19-fev20: -0,9 (IC95% -2,1; 0,04) $p=0,155$; fev20-dez20: 3,7 (IC 95% 2,1; 5,4) $p<0,001$].

E com o detalhamento da análise da densidade de incidência das infecções associadas a dispositivos invasivos pela análise de tendência (Tabela 14) foi possível identificar que em todos os indicadores ocorreram pontos de inflexão com incremento dos índices.

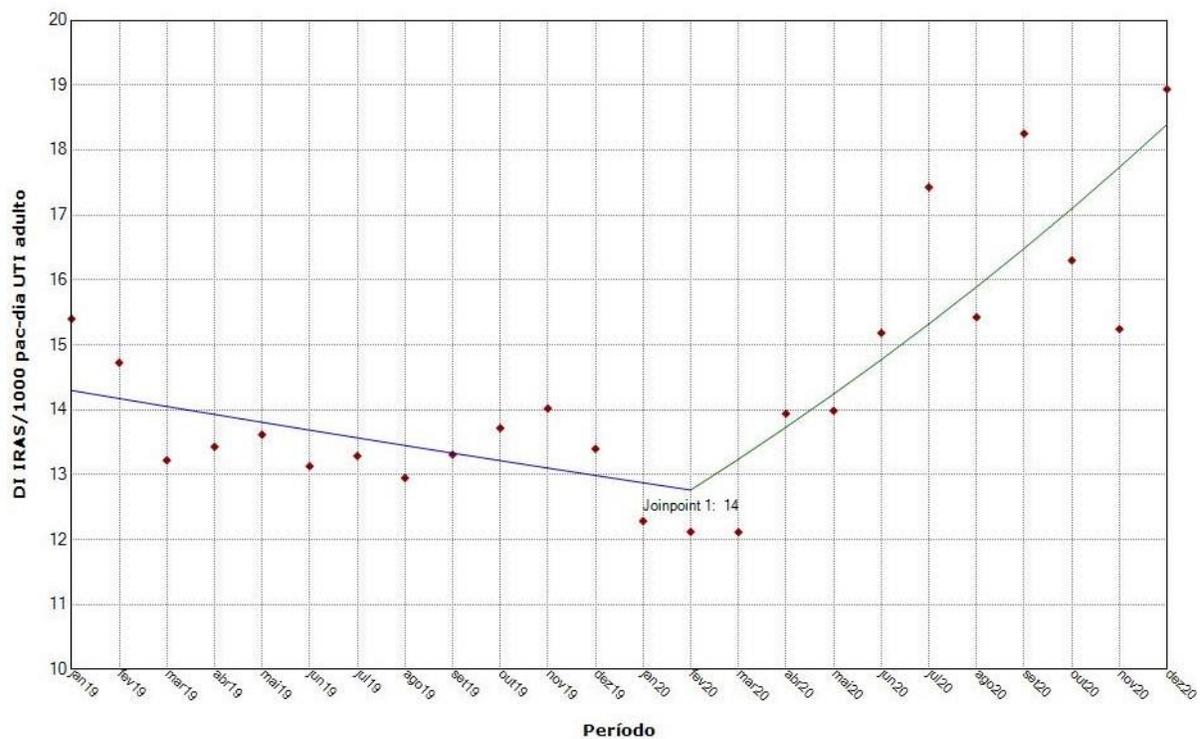
Tabela 13 – Percentis dos indicadores de IRAS 2019 e 2020 em UTI adulto, Paraná

Indicador	Ano	Percentis			
		25	50	75	90
Taxa IRAS (%)	2019	3,38	6,17	11,24	20,93
	2020	4,49	8,68	16,22	25,50
DI IRAS/1.000 paciente-dia	2019	7,16	12,47	19,92	29,45
	2020	9,20	14,74	21,97	31,63
DI IPCSL-CVC/1.000 CVC-dia	2019	,79	3,36	7,23	9,97
	2020	1,63	4,41	8,16	12,28
DI PAV/1.000 VM-dia	2019	5,74	12,83	24,37	33,30
	2020	7,68	14,41	21,84	32,85
DI /ITU-SV/1.000 SV-dia	2019	,65	2,13	4,95	7,90
	2020	,76	2,38	5,33	10,48

Fonte: o autor, 2021.

Nota: IRAS, infecção relacionada à assistência à saúde; DI, densidade de incidência; IPCSL-CVC, infecção primária de corrente sanguínea confirmada laboratorialmente associada ao cateter venoso central; CVC-dia, cateter venoso central-dia; PAV, pneumonia associada à ventilação mecânica; VM-dia, ventilação mecânica-dia; ITU-SV, infecção do trato urinário associado à sondagem vesical de demora; SV-dia, sondagem vesical de demora.

Figura 3 – Regressão de *Joinpoint* para densidade de incidência de IRAS/1.000 pacientes-dia em UTI adulto, Paraná (2019-2020)



Fonte: o autor, 2021.

Nota: ◆ Observado APM ____ (jan19-fev20): -0,9; APM ____ (fev20-dez20): 3,7*

* indica que a alteração percentual mensal é diferente de zero com nível alfa=0,05

DI, densidade de incidência; pac, pacientes; UTI, unidade de terapia intensiva; APM, alteração percentual mensal.

Tabela 14 - Regressão de *Joinpoint* para principais indicadores de IRAS associados a dispositivos invasivos em UTI adulto, Paraná (2019-2020)

Indicador de IRAS	Período	APM	<i>Joinpoint</i>	IC 95% inf.	IC 95% sup.	valor p
DI IRAS/1.000 paciente-dia	jan19-fev20	-0,9	1	-2,1	0,4	0,155
	fev20-dez20	3,7		2,1	5,4	<0,001
DI IPCSL-CVC/1.000 CVC-dia	jan19-ago19	-4,8	1	-9,1	-0,3	0,036
	ago19-dez20	2,8		1,6	4,1	<0,001
DI PAV/1.000 VM-dia	jan19-nov19	-1,7	1	-3,1	-0,3	0,024
	nov19-dez20	2,2		1,3	3,0	<0,001
DI /ITU-SV/1.000 SV-dia	jan19-out19	-3,0	2	-5,7	-0,2	0,039
	out19-out20	2,7		0,8	4;7	0,009
	out20-dez20	-13,3		-33,2	12,5	0,263

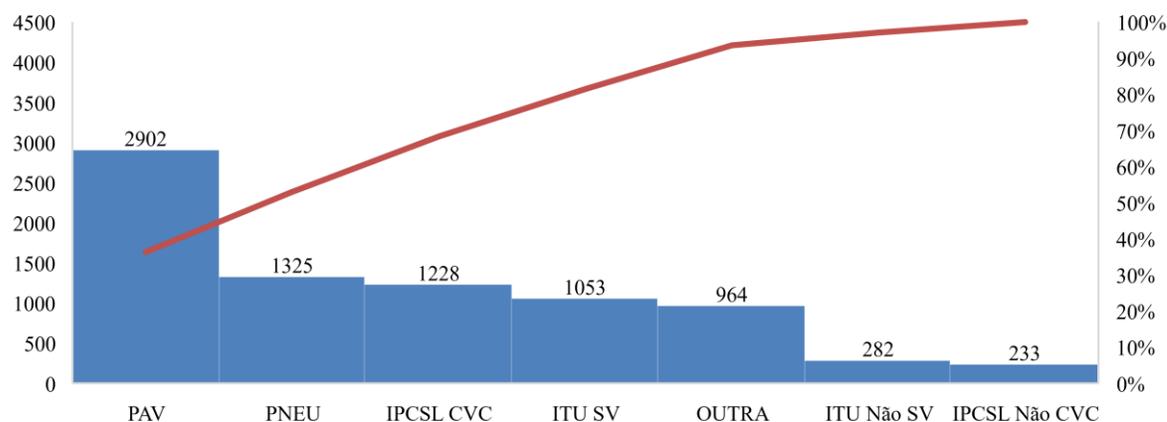
Fonte: o autor, 2021.

Nota: IRAS, infecção relacionada à assistência à saúde; DI, densidade de incidência; IPCSL CVC, infecção primária de corrente sanguínea confirmada laboratorialmente associada ao cateter venoso central; CVC-dia, cateter venoso central-dia; PAV, pneumonia associada à ventilação mecânica; VM-dia, ventilação mecânica-dia; ITU SV, infecção do trato urinário associado à sondagem vesical de demora; SV-dia, sondagem vesical de demora; APM, alteração percentual mensal, IC, intervalo de confiança.

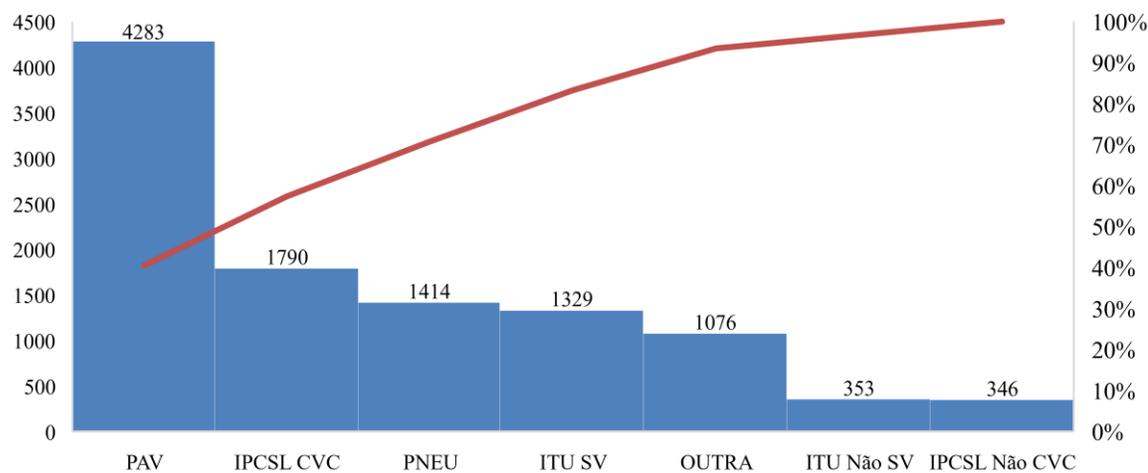
Em número absolutos e em percentual referente ao total, a PAV é a infecção associada a dispositivos mais frequente, tanto em 2019 (2.902/7.897; 36,33%) quanto em 2020 (4.283/10.591; 40,44%). Como ilustração, abaixo estão os gráficos de Pareto para esta distribuição.

Figura 4 (A e B) - Gráfico de Pareto para ocorrência absoluta de IRAS por tipo em UTI adulto, Paraná (2019-2020)

A. 2019



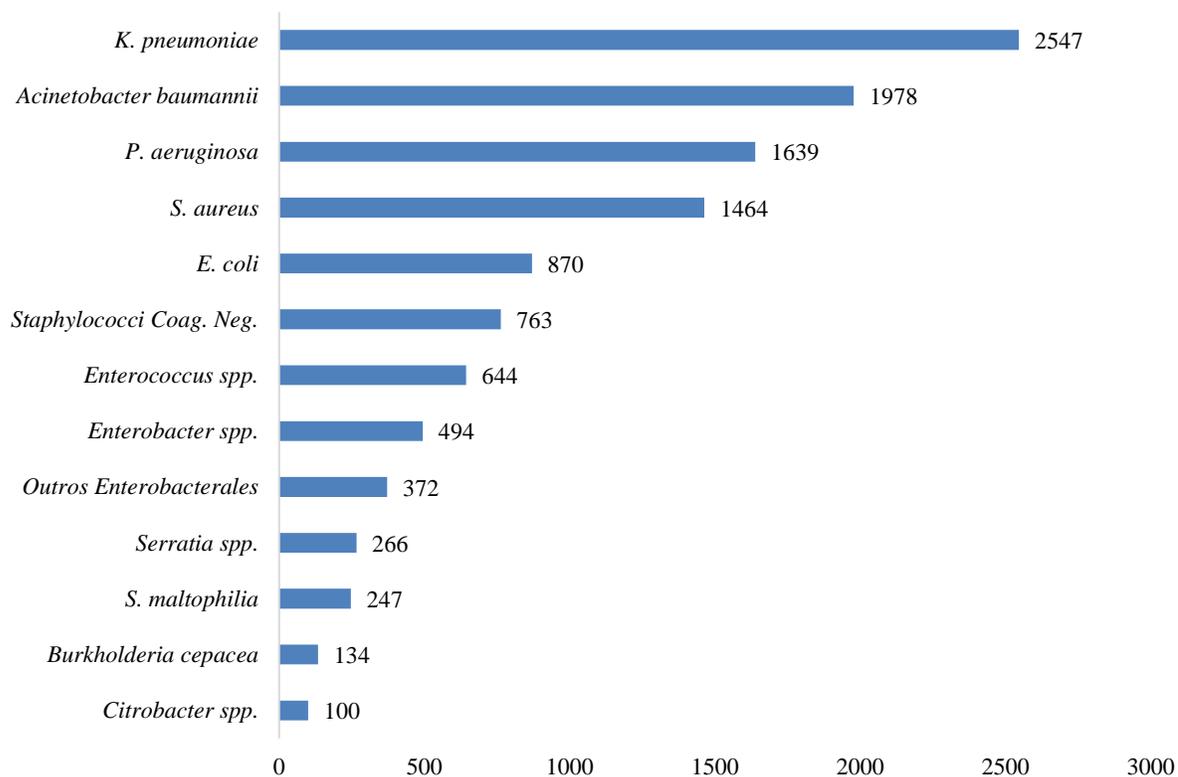
B. 2020



Fonte: o autor, 2021.

Nota: IRAS, infecção relacionada à assistência à saúde; IPCSL-CVC, infecção primária de corrente sanguínea confirmada laboratorialmente associada ao cateter venoso central; PAV, pneumonia associada à ventilação mecânica; ITU-SV, infecção do trato urinário associado à sondagem vesical de demora; ITU Não-SV, infecção do trato urinário não associado à sondagem vesical de demora; IPCSL Não-CVC, infecção primária de corrente sanguínea confirmada laboratorialmente não associada ao cateter venoso central.

Figura 5 - Principais agentes etiológicos bacterianos em IRAS em UTI Adulto, Paraná (2019-2020)



Fonte: o autor, 2021.

Nota: IRAS, infecção relacionada à assistência à saúde; UTI, unidade de terapia intensiva; *Staphylococci Coag. Neg.*, *Staphylococcus coagulase negativo*.

Entre os 11.518 agentes bacterianos identificados como causadores de IRAS em UTI adulto, *K. pneumoniae* (2.547; 22,11%), *Acinetobacter baumannii* (1.978; 17,17%) e *Pseudomonas aeruginosa* (1.639; 14,23%) ocuparam o primeiro, segundo e terceiro lugar respectivamente.

Sobre a densidade de incidência/1.000 pacientes-dia dos 3 principais patógenos Gram-negativos em IRAS com resistência aos carbapenêmicos, a Tabela 15 apresenta uma análise

evolutiva. Tanto para *A. baumannii*, quanto *K. pneumoniae* resistente aos carbapenêmicos houve detecção de pontos de inflexão com aumento na sua densidade de incidência em 2020 (Tabela 16 e Figura 6). Já *P. aeruginosa* resistente aos carbapenêmicos não apresentou variação significativa.

Quanto à frequência destes Gram-negativos resistentes aos carbapenêmicos em cada topografia de IRAS, em 2019 e 2020, *A. baumannii* resistente aos carbapenêmicos (Carb-R) foi notificado predominantemente em PAV (323/499; 64,73% e 790/1.094; 72,21%; $p=0,002$). Para *K. pneumoniae* Carb-R, a maior frequência também foi em PAV (176/396; 44,44% e 277/556; 49,82%; $p=0.058$), seguido de IPCSL-CVC (72/396; 18,18% e 96/556; 17,27%; $p=0.389$).

Tabela 15 - Densidade de incidência de bacilos Gram-negativos /1.000 pacientes-dia em UTI adulto, Paraná (2019-2020)

Mês	Pacientes-dia	<i>A.baumannii</i> Carb-R		<i>K. pneumoniae</i> Carb-R		<i>P. aeruginosa</i> Carb-R	
		N casos	DI/1.000 pac-dia	N casos	DI/1.000 pac-dia	N casos	DI/1.000 pac-dia
01/19	45.656	22	0,48	24	0,53	11	0,24
02/19	44.282	44	0,99	28	0,63	10	0,23
03/19	47.654	30	0,63	35	0,73	22	0,46
04/19	49.150	43	0,87	35	0,71	20	0,41
05/19	49.888	40	0,80	42	0,84	18	0,36
06/19	50.670	58	1,14	39	0,77	30	0,59
07/19	51.952	36	0,69	40	0,77	21	0,40
08/19	51.607	42	0,81	37	0,72	13	0,25
09/19	48.407	47	0,97	28	0,58	14	0,29
10/19	49.596	42	0,85	26	0,52	16	0,32
11/19	47.098	53	1,13	30	0,64	21	0,45
12/19	48.990	42	0,86	32	0,65	19	0,39
01/20	50.039	47	0,94	22	0,44	14	0,28
02/20	47.221	50	1,06	29	0,61	9	0,19
03/20	48.968	41	0,84	27	0,55	11	0,22
04/20	43.250	45	1,04	28	0,65	15	0,35
05/20	48.301	56	1,16	35	0,72	9	0,19
06/20	52.381	68	1,30	32	0,61	17	0,32
07/20	61.235	99	1,62	45	0,73	21	0,34
08/20	74.790	111	1,48	69	0,92	24	0,32
09/20	65.494	146	2,23	60	0,92	27	0,41
10/20	62.286	129	2,07	56	0,90	30	0,48
11/20	64.681	131	2,03	45	0,70	20	0,31
12/20	70.490	171	2,43	108	1,53	40	0,57

Fonte: o autor, 2021.

Nota: N, número; UTI, unidade de terapia intensiva, DI, densidade de incidência; pac, pacientes; Carb-R, resistente aos carbapenêmicos.

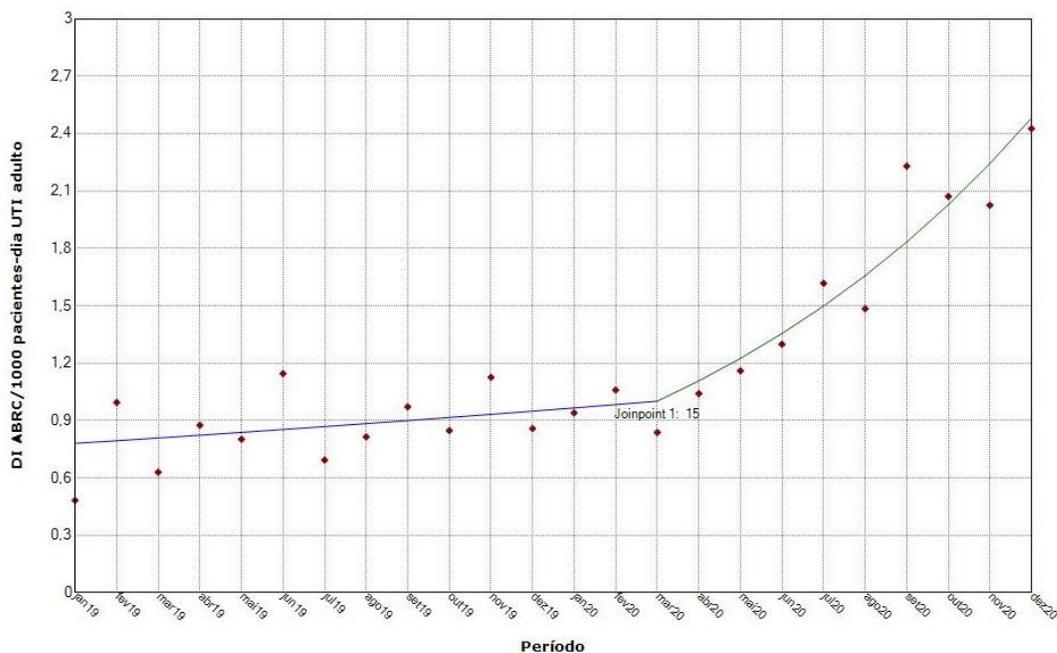
Tabela 16 - Regressão de *Joinpoint* para análise de tendência da densidade de incidência de bacilos Gram-negativos/1.000 pacientes-dia em UTI adulto, Paraná (2019-2020)

BGN	Período	APM	<i>Joinpoint</i>	IC 95% inf.	IC 95% sup.	valor p
<i>A. baumannii</i> Carb-R	jan19-mar20	1,8		-0,9	4,6	0,829
	mar20-dec20	10,6	1	6,8	14,6	<0,001
<i>K. pneumoniae</i> Carb-R	jan19-abr20	-1,6		-4,4	1,2	0,239
	abr 20-dec 20	10,1	1	4,3	16,1	0,001
<i>P. aeruginosa</i> Carb-R	jan19-dec20	0,5		-1,2	2,3	0,530

Fonte: o autor, 2021.

Nota: BGN, bacilo Gram-negativo; UTI, unidade de terapia intensiva, Carb-R, resistente aos carbapenêmicos; APM, alteração percentual mensal; IC, intervalo de confiança.

Figura 6 – Análise de tendência pela regressão de *Joinpoint* para da densidade de incidência de *A. baumannii* resistente aos carbapenêmicos/1.000 pacientes-dia em UTI adulto, Paraná (2019-2020)



Fonte: o autor, 2021.

Nota: ♦ Observado APM ____ (jan19-mar20): 1,8; APM ____ (mar20-dez20): 10,62*

* indica que a alteração percentual mensal é diferente de zero com nível alfa=0,05

DI, densidade de incidência; ABRC, *A. baumannii* resistente aos carbapenêmicos; UTI, unidade de terapia intensiva; APM, alteração percentual mensal.

Quanto ao consumo de antimicrobianos em terapia intensiva adulto, a Tabela 17 apresenta a evolução mensal do DDD/1.000 pacientes-dia dos principais antimicrobianos utilizados nestas unidades.

A Tabela 18 identifica as variações na tendência de consumo, como por exemplo para polimixina B e colistina, que apresentaram incremento significativo no ano de 2020. Outro antimicrobiano que apresentou variação foi moxifloxacino, com redução do consumo em 2019, mas em 2020 teve um ponto de inflexão com aumento no consumo.

O consumo de meropenem também apresentou aumento a partir de agosto de 2020 (APM 7,9; 95% CI -1,4 – 18,1; $p=0.094$), porém sem significância estatística.

Tabela 17- Consumo mensal de antimicrobianos em DDD/1.000 pacientes-dia em UTI adulto, Paraná (2019-2020)

Mês/ATB	PMB	COL	MEM	PTZ	CPM	CRO	AB	LVX (P)	CIP (P)	MOX (P)
01/19	28,30	1,01	105,51	113,18	68,64	191,73	17,25	21,60	14,79	3,07
02/19	29,12	0,62	111,01	127,79	61,68	199,99	16,03	32,44	15,37	4,50
03/19	27,97	0,68	105,05	112,22	72,26	217,03	19,26	39,11	18,21	5,52
04/19	26,28	0,10	106,92	103,40	61,51	234,34	12,50	35,79	15,11	1,40
05/19	29,03	1,04	122,36	115,25	65,85	201,65	96,31	32,93	12,44	2,82
06/19	35,00	1,08	118,10	116,21	69,96	228,44	16,38	27,67	12,79	3,21
07/19	27,18	0,82	96,36	105,13	72,09	220,37	21,93	34,26	14,68	2,57
08/19	28,36	1,16	97,99	110,87	67,40	230,35	17,52	24,94	12,16	2,80
09/19	47,47	0,82	144,10	116,91	68,08	207,24	15,36	25,31	10,76	2,71
10/19	31,00	1,48	101,16	115,69	53,63	208,02	17,83	24,48	12,41	2,74
11/19	29,77	0,56	130,95	130,19	64,96	280,03	15,14	21,78	13,05	2,09
12/19	29,12	0,08	113,12	133,78	51,27	263,36	15,03	37,89	12,76	2,67
01/20	28,58	0,80	103,33	127,54	52,04	298,29	16,70	22,80	10,29	1,16
02/20	25,89	0,52	113,52	110,94	60,43	269,01	16,90	13,20	7,35	1,75
03/20	41,01	1,17	107,81	119,59	47,63	233,73	15,19	18,18	14,64	3,12
04/20	30,91	1,08	113,36	129,38	40,65	271,60	10,92	34,60	13,02	2,06
05/20	27,01	0,74	94,67	109,71	40,58	250,56	15,49	30,06	10,73	2,63
06/20	28,43	1,11	96,46	124,64	55,37	301,72	13,83	26,86	12,85	4,02
07/20	24,06	0,64	94,11	130,55	39,12	239,46	13,13	46,35	9,05	4,70
08/20	32,63	1,89	83,80	100,56	31,72	181,86	13,48	28,14	6,97	2,71
09/20	51,29	2,15	104,77	116,69	41,69	179,88	19,65	28,60	9,82	5,24
10/20	47,17	2,31	116,55	98,79	45,52	213,90	13,83	55,31	10,48	4,06
11/20	46,32	4,05	130,31	108,41	64,98	278,11	19,71	49,05	7,53	5,00
12/20	67,42	4,13	130,54	129,28	49,53	224,71	14,50	44,84	9,89	4,99

Fonte: o autor, 2021

Nota: ATB, antimicrobiano; UTI, unidade de terapia intensiva; DDD, dose diária definida; PMB, polimixina B; COL, colistina; MEM, meropenem; PTZ, piperacilina/tazobactam; CPM, cefepime; CRO, ceftriaxona; AB, ampicilina/sulbactam; LVX, levofloxacino; CIP, ciprofloxacino; MOX, moxifloxacino; P, parenteral

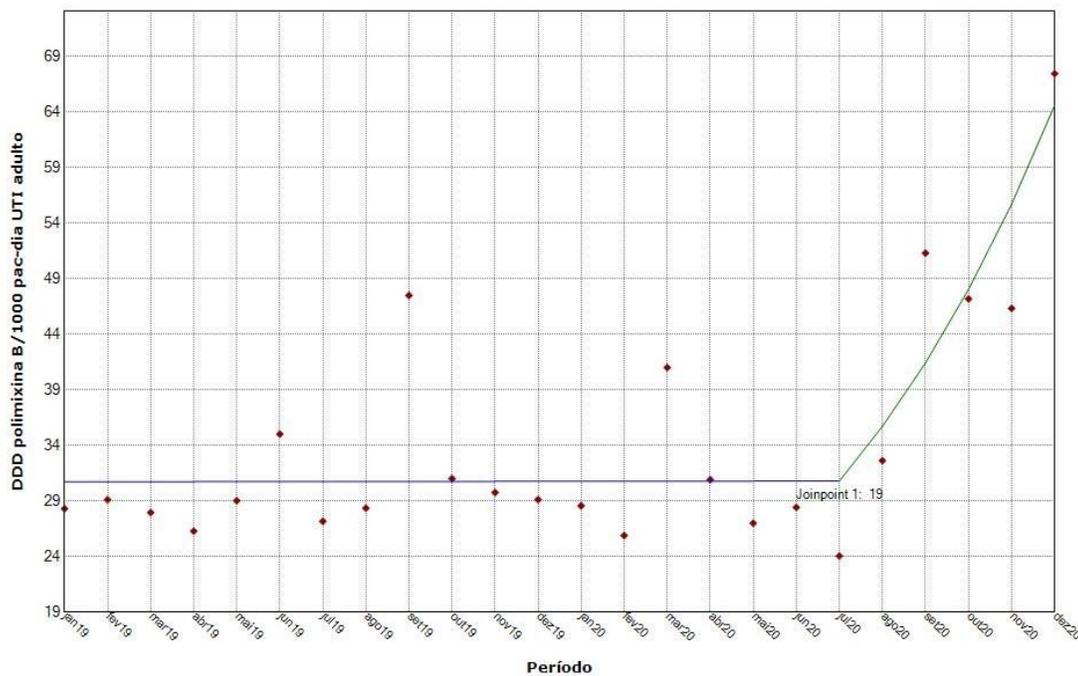
Tabela 18 -Análise de tendência pela regressão de *Joinpoint* para consumo de antimicrobianos em DDD/1.000 pacientes-dia em UTI adulto, Paraná (2019-2020)

ATB	Período	APM	<i>Joinpoint</i>	IC 95% inf.	IC 95% sup.	valor p
PMB	jan19-jul20	0,0		-1,9	2,0	0,988
	jul20-dez20	16,0	1	6,3	26,5	0,002
COL	jan19-jun20	0,5		3,9	5,1	0,829
	jun20-dez20	29,2	1	15,2	44,9	<0,001
MEM	jan19-ago20	-0,9		-1,9	0,1	0,082
	ago20-dez20	7,9	1	-1,4	18,1	0,094
PTZ	jan19-dez19	0,0	0	-0,5	0,6	0,863
CPM	jan19-dez20	-2,0	0	-3,0	-1,1	<0,001
CRO	jan19-jan20	2,7		0,2	5,3	0,036
	jan20-dez20	-1,8	1	-4,3	0,8	0,155
AB	jan19-dez20	-4,8	0	-8,5	1,0	0,016
LVX(P)	jan19-dez20	1,9	0	0,2	3,6	0,030
MOX (P)	jan19-jan20	-5,6	0	-10,2	-0,7	<0,027
	jan20-dez20	9,1	1	3,6	15,0	0,002

Fonte: o autor, 2021.

Nota: ATB, antimicrobiano; UTI, unidade de terapia intensiva; PMB, polimixina B; COL, colistina; MEM, meropenem; PTZ, piperacilina/tazobactam; CMP, Cefepime; CRO, ceftriaxona; AB, ampicilina/sulbactam; LVX, levofloxacino; CIP, ciprofloxacino; MOX, moxifloxacino; P, parenteral; APM, alteração percentual mensal.

Figura 7 - Regressão de *Joinpoint* para análise de tendência da densidade DDD de polimixina B/1.000 pacientes-dia em UTI adulto, Paraná (2019-2020)



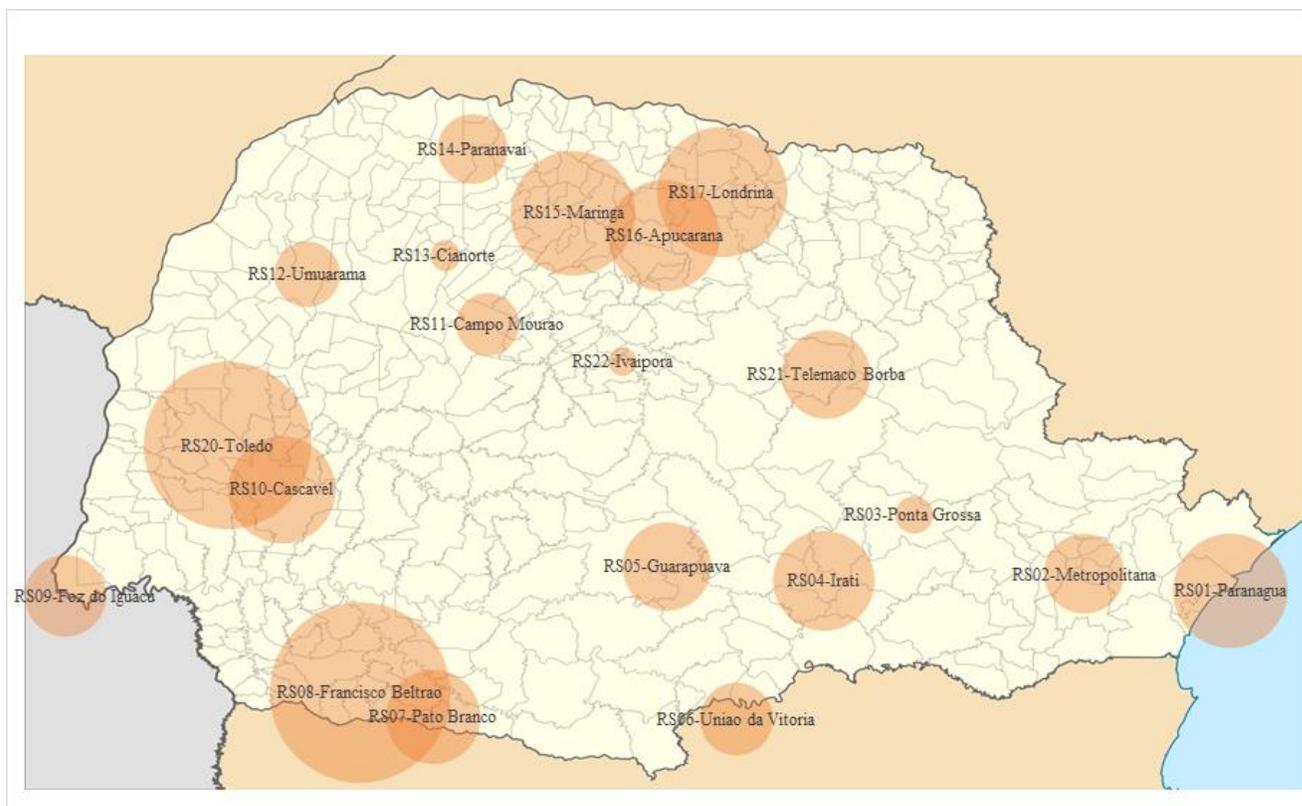
Fonte: o autor, 2021.

Nota: ♦ Observado APM ___ (jan19-jul20): 0,01; APM ___ (jul20-dez20): 15,96*

* indica que a alteração percentual mensal é diferente de zero com nível alfa=0,05

DDD, dose diária definida; UTI, unidade de terapia intensiva; APM, alteração percentual mensal.

Figura 8 – Mapa da Densidade de Incidência de notificação *A. baumannii* Carb-R/1.000 pacientes-dia em UTI adulto, Paraná (2019-2020)



Fonte: o autor, 2021.

Nota: Carb-R, resistente aos carbapenêmicos; UTI, unidade de terapia intensiva; RS, regional de saúde

Quanto à densidade de incidência de *A. baumannii* Carb-R/1.000 pacientes-dia em IRAS notificadas em UTI adulto entre as regionais de saúde (RS) no estado, a Figura 8 e Tabela 19 mostra alguns destaques, como por exemplo, RS08-Francisco Beltrão e RS20-Toledo com densidades maiores que 3,0/1.000 pacientes-dia, seguido de RS17-Londrina, RS15-Maringá, RS1-Paranaguá com indicadores maiores que 1,5/1.000 pacientes-dia. Sob a perspectiva de número absoluto de casos, a RS02-Metropolitana (392) que inclui a capital do estado, RS17-Londrina (244) e RS15-Maringá (176) foram as regionais com maior número de casos notificados.

Tabela 19 – Casos notificados e densidade de incidência de *A. baumannii* Carb-R/1.000

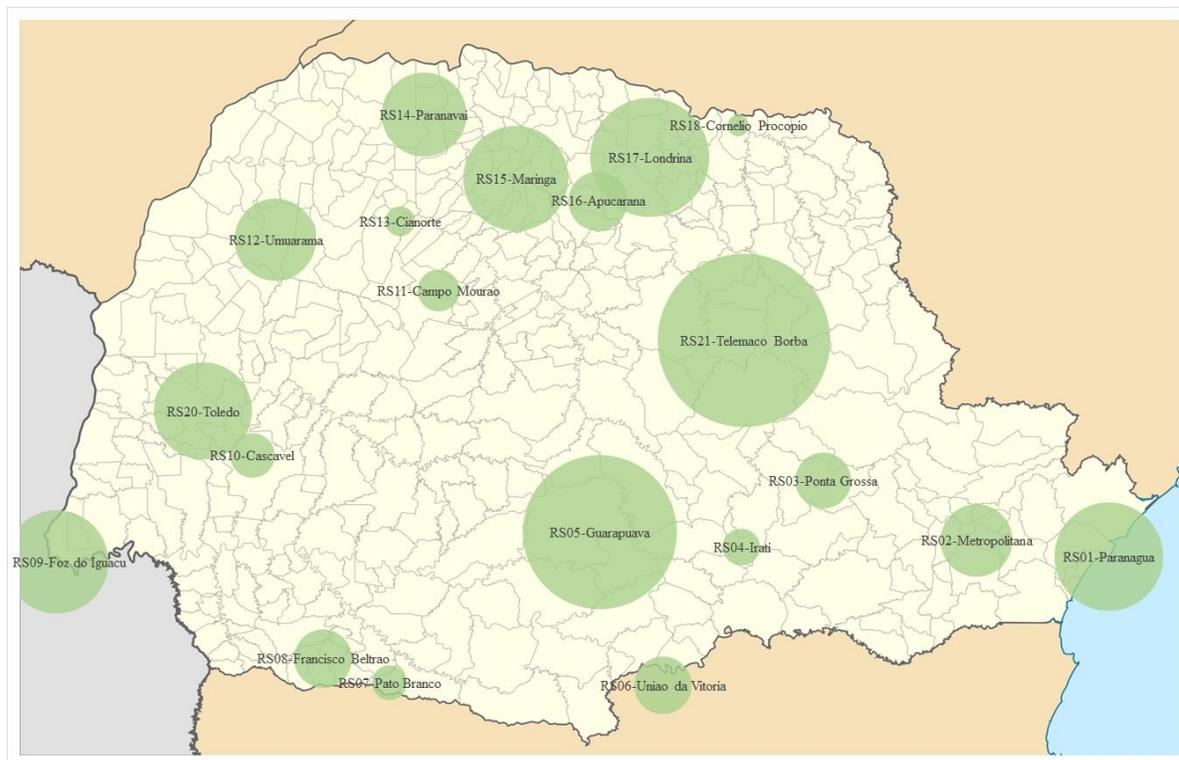
pacientes-dia em UTI adulto, Paraná (2019-2020)

Regional de Saúde	Pacientes-dia UTI adulto	<i>A. baumannii</i> Carb-R	
		Casos Notificados	DI /1.000 pacientes- dia
RS01-Paranaguá	19.424	30	1,54
RS02-Metropolitana	521.711	392	0,75
RS03-Ponta Grossa	52.561	9	0,17
RS04-Irati	5.860	7	1,19
RS05-Guarapuava	15.476	14	0,90
RS06-Uniao da Vitória	9.870	6	0,61
RS07-Pato Branco	20.126	21	1,04
RS08-Francisco Beltrão	17.172	66	3,84
RS09-Foz do Iguaçu	36.040	28	0,78
RS10-Cascavel	54.254	73	1,35
RS11-Campo Mourão	28.428	13	0,46
RS12-Umuarama	27.068	14	0,52
RS13-Cianorte	8.987	1	0,11
RS14-Paranavaí	6.910	4	0,58
RS15-Maringá	98.056	176	1,79
RS16-Apucarana	53.152	77	1,45
RS17-Londrina	122.898	244	1,99
RS18-Cornelio Procópio	17.986	0	0,00
RS19-Jacarezinho	3.870	0	0,00
RS20-Toledo	24.077	78	3,24
RS21-Telemaco Borba	1.095	1	0,91
RS22-Ivaiporã	11.264	1	0,09

Fonte: o autor, 2021.

Nota: Carb-R, resistente aos carbapenêmicos; UTI, unidade de terapia intensiva; RS, regional de saúde; DI, densidade de incidência

Figura 9- Mapa da Densidade de Incidência de notificação *K. pneumoniae* Carb-R/1.000 pacientes-dia em UTI adulto, Paraná (2019-2020)



Fonte: o autor, 2021.

Nota: Carb-R, resistente aos carbapenêmicos; UTI, unidade de terapia intensiva; RS, regional de saúde

Já em relação à densidade de incidência de *K. pneumoniae* Carb-R/1.000 pacientes-dia em IRAS notificadas em UTI adulto entre as regionais de saúde no estado, a Figura 9 e Tabela 20 mostra índices diferentes, sendo os destaques para RS21-Telêmaco Borba, com densidade de incidência de 3,65/1.000 pacientes-dia, seguido de RS05-Guarapuava (2,91/1.000 pacientes-dia) e RS17-Londrina (1,74/1.000 pacientes-dia).

Tabela 20- Casos notificados e densidade de incidência de *K. pneumoniae* Carb-R/1.000 pacientes-dia em UTI adulto, Paraná (2019-2020)

Regional de Saúde	Pacientes-dia UTI adulto	<i>K. pneumoniae</i> R Carb	
		Casos Notificados	DI /1.000 pacientes-dia
RS01-Paranaguá	19.424	28	1,44
RS02-Metropolitana	521.711	332	0,64
RS03-Ponta Grossa	52.561	20	0,38
RS04-Irati	5.860	1	0,17
RS05-Guarapuava	15.476	45	2,91
RS06-Uniao da Vitória	9.870	4	0,41
RS07-Pato Branco	20.126	3	0,15
RS08-Francisco Beltrão	17.172	7	0,41
RS09-Foz do Iguaçu	36.040	47	1,30
RS10-Cascavel	54.254	13	0,24
RS11-Campo Mourão	28.428	6	0,21
RS12-Umuarama	27.068	22	0,81
RS13-Cianorte	8.987	1	0,11
RS14-Paranavaí	6.910	6	0,87
RS15-Maringá	98.056	132	1,35
RS16-Apucarana	53.152	23	0,43
RS17-Londrina	122.898	214	1,74
RS18-Cornelio Procópio	17.986	1	0,06
RS19-Jacarezinho	3.870	0	0,00
RS20-Toledo	24.077	28	1,16
RS21-Telemaco Borba	1.095	4	3,65
RS22-Ivaiporã	11.264	0	0,00

Fonte: o autor, 2021.

Nota: Carb-R, resistente aos carbapenêmicos; UTI, unidade de terapia intensiva; RS, regional de saúde; DI, densidade de incidência

Quanto ao número absoluto de casos, a RS02-Metropolitana e RS17-Londrina foram as regionais com maior número de casos notificados (332 e 214, respectivamente).

Tabela 21 – Comparação da densidade de incidência de IRAS, *A. baumannii* Carb-R e *K. pneumoniae* Carb-R/1.000 pacientes-dia em UTI adulto, por características das instituições, Paraná (2019-2020)

Variável	Condição	DI IRAS/1.000 pac-dia			DI <i>A. baumannii</i> Carb-R/1.000 pac-dia			DI <i>K. pneumoniae</i> Carb-R/1.000 pac-dia		
		Média	IC 95%	valor p	Média	IC 95%	valor p	Média	IC 95%	valor p
Número de Leitos	>150	7,19	5,95; 8,40	0,019	0,21	0,09; 0,34	0,007	0,15	0,09; 0,21	0,015
	<150	6,09	4,89; 7,28		0,18	0,70; 0,30		0,10	0,06 ;0,13	
Atividade de Ensino	Sim	6,58	5,50; 7,66	0,412	0,22	0,10; 0,34	0,004	0,13	0,09; 0,17	0,013
	Não	4,68	4,68; 7,33		0,16	0,02; 0,29		0,10	0,05; 0,15	
Macrorregional	Leste	5,68	4,77; 6,94	0,404	0,11	0,04; 0,19	0,232	0,10	0,05; 0,14	0,139
	Noroeste	5,99	3,76; 8,24		0,20	0,01; 0,41		0,14	0,07; 0,21	
	Norte	7,41	4,05; 10,76		0,14	0,04; 0,25		0,14	0,06; 0,21	
	Oeste	7,23	5,42; 9,21		0,41	0,04; 0,78		0,11	0,03; 0,20	
Administrativo	Privado	6,69	4,93; 8,45	0,331	0,08	0,01; 0,15	0,000	0,10	0,06; 0,14	0,540
	Misto	5,79	4,68; 6,91		0,22	0,08; 0,35		0,13	0,08; 0,17	
	Público	7,68	5,30; 10,06		0,36	0,03;0,70		0,12	0,04; 0,21	

Fonte: o autor, 2021.

Nota: IRAS, infecção relacionada à assistência à saúde; R Carb, resistente aos carbapenêmicos; UTI, unidade de terapia intensiva; RS, regional de saúde; DI, densidade de incidência; IC, intervalo de confiança; pac, pacientes

Conforme Tabela 21, a densidade média de incidência de IRAS/1.000 pacientes-dia em UTI adulto foi maior nas instituições com mais de 150 leitos e também em hospitais públicos, quando comparados a instituições privadas ou mistas no período analisado. Também foi detectada maior densidade de incidência de *A. baumannii* Carb-R/1.000 pacientes-dia em instituições com mais de 150 leitos, com ensino e de esfera administrativa pública. Não houve diferença detectada na densidade de incidência de IRAS ou Gram-negativos Carb-R na análise por macrorregional de saúde.

7. DISCUSSÃO

De acordo com a OMS, a resistência microbiana é um problema grave de saúde pública e a compreensão deste tema através de estratégias de vigilância e pesquisa são elementos essenciais do plano global para otimizar uso de antimicrobianos, reduzir infecções e garantir efetividade das terapias antimicrobianas.¹

O conhecimento da epidemiologia local das IRAS e resistência microbiana foi o objetivo central de nosso estudo, acompanhando a estratégia municipal e estadual de vigilância microbiológica implantadas em 2010 e 2017 respectivamente pelo Grupo de Trabalho em IRAS da Secretaria Municipal da Saúde de Curitiba⁵⁷ e pela Secretaria de Estado da Saúde do Paraná com a atualização do Sistema Online de Notificação de Infecção Hospitalar (SONIH).¹²

Através da identificação e análise do perfil microbiológico das IRAS no município de Curitiba foi possível identificar que bactérias Gram-negativas foram os patógenos mais frequentes em todas as topografias de infecção hospitalar e que a sensibilidade reduzida aos carbapenêmicos para *A. baumannii*, *K. pneumoniae* e *P. aeruginosa* foi um achado de relevante significado.

De acordo com Allegranzi¹⁷, em uma revisão sistemática com metanálise que avaliou a epidemiologia das IRAS em países de baixa-média renda entre 1995 e 2008, bacilos Gram-negativos representaram os isolados mais comuns em infecções hospitalares, de acordo com as informações de 22 estudos entre 220 selecionados.

Entre os bacilos Gram-negativos de maior frequência, *A. baumannii* Carb-R é considerado entre os microrganismos prioritários pela OMS para ações de vigilância e controle.⁴⁶

A reduzida sensibilidade de *A. baumannii* em nossa pesquisa também foi evidenciada em uma publicação sobre a experiência de implantação da vigilância de resistência microbiana no Brasil (BR-GLASS), com 81,4% de resistência a meropenem em uma amostra de resultados de rotinas laboratoriais de três hospitais do estado do Paraná referentes ao ano de 2018.⁵⁴

Este patógeno tem sido descrito em vários surtos^{63,64} e sua disseminação clonal tem importante contribuição para a ocorrência destes eventos. Em um estudo conduzido em 8 hospitais do Paraná, as características epidemiológicas moleculares de 46 cepas de *A. baumannii* Carb-R entre 2009 e 2011 mostraram que todos os isolados carregavam o gene bla_{OXA-23-like}. Sete clones foram identificados e o cluster principal incluía 32 (69,5%) de todos os isolados, mesmo os hospitais fonte sendo separados por muitos quilômetros.⁶⁵

P. aeruginosa também é um patógeno frequente em IRAS, especialmente em infecções respiratórias. Um estudo de prevalência pontual de um dia realizado em 28 UTIs brasileiras identificou que 40,5% dos 303 pacientes analisados tinham pelo menos uma IRAS identificada, que a pneumonia foi uma das infecções mais frequentes (53%) e *P. aeruginosa* foi o agente etiológico mais comum nesta topografia (30,4%).⁶⁶ Em nossa análise, entre os 5.010 agentes etiológicos reportados em infecções respiratórias hospitalares em Curitiba, 1.437 (28,7%) foram representados por *P. aeruginosa*.

A sensibilidade de *P. aeruginosa* aos carbapenêmicos também é um assunto que merece atenção. Nosso estudo identificou 35,1% de resistência em 932 infecções de trato respiratório notificadas à Secretaria Municipal de Saúde de Curitiba. De acordo com o relatório publicado pelo *National Healthcare Safety Network* em 2015-2017, *P. aeruginosa* Carb-R foi documentada em 20,7% das infecções associadas a dispositivos invasivos.³²

Quanto à epidemiologia molecular da resistência aos carbapenêmicos em *P. aeruginosa*, um estudo conduzido no Paraná entre janeiro 2009 e dezembro 2012 identificou que São Paulo metalo- β -lactamase (SPM-1) é a principal metalo- β -lactamase identificada em

P. aeruginosa Carb-R no sul do Brasil, com similaridade genética entre alguns isolados sugerindo disseminação clonal.⁶⁷

Ainda sobre o perfil microbiológico das IRAS em Curitiba, *K. pneumoniae* foi o patógeno mais frequentemente notificado em infecções de corrente sanguínea (1.098/3.428; 32,1%), também com reduzida sensibilidade aos carbapenêmicos (55,9%). No Brasil, um estudo nacional de vigilância realizado entre 2007 e 2010 em 16 hospitais identificou que bactérias Gram-negativas causaram 58,5% de 2.563 infecções de corrente sanguínea, nas quais *K. pneumoniae* e *Acinetobacter spp.* foram os patógenos mais prevalentes.¹⁸

É relevante mencionar que microrganismos da ordem Enterobacterales tornaram-se progressivamente prevalentes globalmente, principalmente por carregarem elementos genéticos móveis.⁶⁸ Em Curitiba, a diversidade clonal de vários isolados de amostras clínicas e *swab* retal de vigilância obtidos entre abril 2010 e julho 2012 foi identificada em 641 amostras positivas para *K. pneumoniae* produtora de KPC-2 (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase tipo 2). Ainda, em 129 amostras selecionadas para avaliação clonal, sete diferentes clones foram identificados, mostrando que o surto em Curitiba era policlonal.⁶⁹

Quanto à análise de tendência do percentual de sensibilidade *K. pneumoniae* IRAS, pela regressão de *Joinpoint* nossos dados mostraram que houve redução entre 2012 e 2014, mas a partir de 2015, foi identificada tendência de melhora, com maior influência do perfil de notificações em infecção do trato urinário. Para os demais microrganismos não foram detectadas variações significativas.

Sobre este achado, não é possível afirmar quais foram as razões que poderiam explicar essa variação, pois nosso estudo não incluiu análise de intervenções realizadas por cada uma das instituições. No entanto, é possível levantar algumas hipóteses que podem ter influenciado este resultado.

Primeiro, é importante considerar que ações estratégicas efetivas de controle de endemicidade de Enterobacterales Carb-R incluem detecção precoce através de protocolos laboratoriais e contenção da disseminação através de medidas básicas de controle de infecções.⁷⁰ Além disso, a duração da cateterização urinária é um fator de risco importante para infecções do trato urinário associados a sondagem vesical de demora. Dessa forma, limitar a inserção e o tempo de uso, removendo estes cateteres, tão logo não sejam mais necessários, consiste em uma medida eficaz para reduzir a ocorrência destas infecções.⁷¹ Portanto, é possível que um conjunto de fatores tenham influenciado este achado e para maior detalhamento seria necessária investigação mais aprofundada no campo de atuação das comissões de controle de infecções de cada instituição.

Em resumo, a análise do perfil microbiológico de IRAS na cidade de Curitiba proporcionou importante atualização quanto às informações de vigilância de multirresistentes, cuja última publicação havia sido realizada pelo Grupo de Trabalho em IRAS da Secretaria Municipal de Saúde em 2012.⁵⁷ Além disso, foi possível destacar pontos importantes quanto à resistência de Gram-negativos que devem servir tanto para instituições de saúde quanto governamentais como direcionadores para elaboração de estratégias de monitoramento e controle.

Mudando o foco da discussão para a vigilância das IRAS em unidades de terapia intensiva neonatal, nosso estudo analisou com detalhes o perfil de infecções nesta população, o que sem dúvida, é distinta daquela encontrada para pacientes adultos.

Partindo do conceito de que o problema da resistência microbiana apresenta proporções globais, multicausalidade e abordagem complexa, iniciar por uma análise epidemiológica com dados precisos pode ajudar no direcionamento de esforços de prevenção e controle.¹⁴

Em nosso estudo, as IRAS mais frequentemente reportadas em UTI neonatal foram as IPCSL-CVC (36,9%) seguido de PAV (15%). Esses achados podem ser de certa forma relacionados com a taxa de utilização de dispositivos invasivos, especialmente cateter central, que nesse período de avaliação foi de 48,42%.

Especificamente em pacientes internados em terapia intensiva neonatal, alguns fatores de risco merecem destaque quanto à ocorrência de IRAS, entre eles a prematuridade e o uso de dispositivos invasivos como cateter central.⁷² Portanto, a observação dos cuidados com este dispositivo, tanto na inserção quanto manutenção como parte de programa de prevenção e controle de infecções pode impactar na frequência destas infecções.⁷³

A densidade média de incidência de IRAS/1.000 pacientes/dia em nossa análise foi maior nos recém-nascidos com peso de nascimento inferior a 1.500g, em comparação àqueles com peso de nascimento acima desta referência, contudo, não foi detectada diferença significativa para IPCSL-CVC/1.000 CVC-dia na mesma análise entre pesos menor e maior que 1500g. Já na comparação desses indicadores de IRAS e IPCSL-CVC entre hospitais com e sem atividade de ensino, os maiores índices foram identificados para hospitais com ensino.

O racional para implementar e manter um programa de controle de infecção é multifatorial e inclui muitos elementos relacionados ao equilíbrio entre estrutura física, equipe de profissionais e demandas do paciente, assim como atividades de treinamento, auditoria, além de liderança e comportamento. Estes requisitos podem representar um desafio extra não só para hospitais em países de baixa-média renda, como também para aqueles com atividades de ensino.⁷⁴

Infecções de corrente sanguínea são frequentemente apontadas como as mais prevalentes em UTI neonatal⁷⁵⁻⁷⁷ e SCN tem sido identificado como o principal agente etiológico, assim como identificado em nosso estudo, ocupando o primeiro lugar no *ranking* dos principais patógenos.^{20,78-80}

Essas ocorrências são explicadas em parte pelo fato de que SCN são comensais da pele,⁸¹ e podem persistir no ambiente hospitalar,⁸² combinado com a habilidade de algumas espécies de produzir biofilmes em dispositivos, como por exemplo o cateter central.⁸³ Portanto, o rompimento da barreira da pele promovido pela inserção de um cateter oferece oportunidade para o SCN acessar a corrente sanguínea e permanecer no biofilme, onde fica protegido da resposta imune do hospedeiro e da ação de antibióticos.⁸⁴

Em uma revisão sistemática que avaliou artigos publicados entre 2009 e 2018 sobre adesão à higienização das mãos, os autores identificaram que níveis diferentes de adesão ocorrem por região geográfica (países de alta renda 64,5%, baixa-renda 9,1%), tipo de UTI (neonatal 67,0%, pediátrica 42,2%, adulto 58,2%) e tipo de profissional da saúde (enfermagem 43,4%, médicos 32,6%, outros profissionais 53,8%). Apesar da adesão à higienização das mãos em UTI neonatal parecer ser melhor do que em UTI adulto, ainda pode ser insuficiente para adequada efetividade na redução de riscos de ocorrência de infecções associadas a cateter venoso central.⁸⁵

Devido a estas considerações, as estratégias de controle devem necessariamente envolver ações que garantam adequada higiene de mãos, boas práticas de inserção de dispositivos e limpeza adequada do ambiente.⁸⁶

O segundo agente etiológico mais frequente reportado em IPCSL-CVC em nosso estudo foi *K. pneumoniae*. Na América Latina, em terapia intensiva neonatal, *Klebsiella spp.* foi identificada em 12% a 21% das infecções de corrente sanguínea.⁸⁷ Os fatores de risco para infecções por Gram-negativos em neonatos incluem o tempo de utilização do cateter maior do que 10 dias, uso de bloqueadores H2 ou bomba de próton e presença de patologia gastrointestinal.⁸⁸ A implicação de *K. pneumoniae* em surtos de infecção de corrente sanguínea também tem sido descrita em situações favorecidas por superlotação, baixa aderência aos protocolos de prevenção e uso inadequado de antimicrobianos.⁸⁹

O terceiro patógeno mais frequente notificado em IPCSL-CVC identificado em nossa análise foi *Candida spp.* A espécie *C. albicans* foi a mais frequente, seguida da *C. parapsilosis*, conforme já identificado em outras publicações.⁹⁰ De forma semelhante ao SCN, a associação entre dispositivo invasivo e *C. parapsilosis* tem relação com a habilidade deste microrganismo formar biofilmes, o que são considerados de elevada importância, inclusive como fatores de virulência desta espécie.⁹¹

Quanto ao perfil de sensibilidade de agentes etiológicos de IRAS notificados em UTI neonatal, SCN apresentou alto percentual de resistência à Oxacilina (Oxa-R) em nossa análise. Um estudo conduzido em um hospital universitário em São Paulo analisou 100 isolados de SCN em hemoculturas de pacientes de uma unidade neonatal para a presença do gene *mecA* e identificou resistência em 69% das amostras, com um incremento nesse percentual entre 1991 e 2009.⁹²

S. aureus também é um patógeno Gram-positivo relevante em infecções de corrente sanguínea em neonatos e o percentual de resistência à oxacilina varia de acordo com diferentes realidades.⁹³ O boletim nacional publicado pela ANVISA em 2017 mostrou apenas 63,6% de sensibilidade à oxacilina em pacientes neonatais com IPCSL-CVC causadas por *S. aureus*.⁹⁴

Os fatores de risco para colonização por cepas de *S. aureus* Oxa-R em pacientes neonatais foram documentados em uma revisão sistemática, entre eles idade gestacional < 32 semanas e muito baixo peso ao nascimento (<1.500g). Em nosso estudo, a maioria dos neonatos se encontravam acima desse peso, na categoria D (35,2%) e E (39,6%), e o percentual de sensibilidade de *S. aureus* em IPCSL foi de 81,13%. Outro ponto a se considerar é uma possível melhor adesão à higiene de mãos em unidade de terapia intensiva neonatal em comparação com UTI adulto⁸⁵, o que pode favorecer menor ocorrência de disseminação de cepas de *S. aureus* Oxa-R.⁹⁵

Quanto à sensibilidade dos patógenos Gram-negativos *K. pneumoniae*, *Enterobacter spp.* e *E. coli* em infecções de corrente sanguínea em pacientes neonatais, o percentual de sensibilidade de cefalosporina de quarta geração em nossa análise foi baixo (entre 51 e 66%) em comparação ao que foi observado com os carbapenêmicos (> 90%).

O que é interessante destacar neste perfil é a comparação da resistência aos carbapenêmicos identificada em pacientes adultos com a mesma infecção por estes patógenos. De acordo com dados apresentados pela ANVISA no boletim de segurança do paciente em 2017, em UTI adulto no Brasil, 44,10% de *K. pneumoniae*, 20,10% de *Enterobacter spp.* e 7,2% de *E. coli* notificados em infecções de corrente sanguínea são resistentes aos carbapenêmicos.⁹⁴

A frequência de Gram-negativos não-fermentadores em IPCSL-CVC é baixa em pacientes de terapia intensiva neonatal e aumentos pontuais geralmente estão relacionados a surtos.⁹⁶⁻⁹⁸ O percentual de sensibilidade de *A. baumannii* e *P. aeruginosa* em nosso estudo foi > 80% para ambos, também superior se comparado a resultados nacionais em terapia intensiva adulto (sensibilidade de 22,3% e 42,9% respectivamente) de acordo com o boletim ANVISA em 2017.⁹⁴ Além das medidas de controle de infecção, uma baixa utilização de carbapenêmicos nesta população pode estar relacionada com este achado. Um estudo que avaliou padrões de consumo de antimicrobianos em unidades de terapia intensiva no Brasil e Alemanha encontrou que aminopenicilinas mais aminoglicosídeos são as classes de antimicrobianos mais prescritos em UTI neonatais brasileiras, enquanto que aminopenicilinas e cefalosporinas de terceira geração são mais utilizados em UTIs neonatais alemãs. Além disso, carbapenens representaram 2,3-14% e 4% do total de dias de terapia em unidades neonatais alemãs e brasileiras respectivamente.⁹⁹

De forma geral, variações no perfil de sensibilidade podem ser afetadas pelas características locais considerando uso de antimicrobianos, programas de controle de infecção

implementados e ocorrência de surtos.^{72,100,101}. Em nosso estudo, não foi detectada nenhuma alteração de tendência no perfil de sensibilidade, possivelmente devido ao curto período de observação e ausência de surtos ou intervenções documentadas.

Sumarizando os achados desta análise do perfil epidemiológico das IRAS em UTI neonatal no estado, este estudo compilou as principais informações para melhor compreensão dessas infecções no cenário local, tanto do ponto de vista de indicadores, quanto de perfil microbiológico, com destaque positivo para a preservada sensibilidade de *S. aureus* à oxacilina e de Gram-negativos não-fermentadores à carbapenêmicos em comparação com cenário de terapia intensiva adulto, possivelmente relacionado a características da amostra estudada em relação à categoria de peso, além de comportamento distinto dos profissionais de saúde quanto à adesão à higiene de mãos e padrões de uso de antimicrobianos previamente descritos para este perfil de pacientes. Ainda, é importante destacar a contribuição inédita desta pesquisa tanto para as instituições de saúde, quanto para órgãos governamentais no planejamento, direcionamento de ações de prevenção e monitoramento destas infecções em terapia intensiva neonatal em nosso meio.

E finalmente, quanto aos os resultados do terceiro objetivo específico deste estudo, direcionamos a análise para o perfil epidemiológico das IRAS em UTI adulto no estado do Paraná, com apresentação dos indicadores de infecção, consumo de antimicrobianos e densidade de incidência de patógenos Gram-negativos resistentes aos carbapenêmicos entre os anos de 2019 e 2020.

Houve alteração na distribuição em percentis da densidade de incidência de IRAS/1.000 pacientes-dia em UTI adulto no período observado. Os percentis 50 e 90 que em 2019 eram 12,47 e 29,45/1.000 pacientes-dia, em 2020 passaram a ser 14,74 e 31,63/1.000 pacientes-dia. Além disso, pela regressão de *Joinpoint*, foi possível evidenciar um ponto de

inflexão a partir de fevereiro de 2020, com 3,7% de alteração percentual mensal calculado a partir do modelo (APM), $p < 0,001$.

Segundo o relatório da OMS sobre a situação endêmica das IRAS no mundo publicado em 2011, a incidência cumulativa agrupada para IRAS em UTI adulto em países de baixa-média renda era de 42,7 episódios para 1.000 pacientes-dia (IC 95% 34,8; 50,5), de acordo com os estudos incluídos na revisão sistemática. Já em países de alta renda, esse índice era de 17,0/1.000 pacientes dia (IC 95% 14,2 – 19,8).⁴

Em relação à mudança de tendência com incremento da densidade incidência de IRAS, especialmente a partir de fevereiro 2020, vale a pena trazer para a reflexão o cenário em que o nosso país está passando no momento atual com a pandemia de COVID-19.⁴¹ Desde a divulgação do primeiro caso da doença em 26 de fevereiro 2020 em nosso país, vem sendo observado o aumento de internações em unidades de terapia intensiva, com sobrecarga de pacientes e dimensionamento insuficiente de profissionais de saúde para o atendimento desses pacientes em todos os estados brasileiros¹⁰²⁻¹⁰⁴. Situações de criticidade como esta favorecem a quebra de protocolos de prevenção e controle de infecções, o que por sua vez pode gerar surtos locais de IRAS.^{105,106}

Conhecer a situação endêmica de IRAS de uma instituição ou de uma região, bem como a ocorrência de surtos e alterações de tendência são importantes indicadores de qualidade e segurança do paciente, por isso a vigilância das IRAS é tão fundamental.⁴

Portanto, com a mudança de tendência verificada em nosso estudo, possivelmente afetada pela pandemia de COVID-19, parece estarmos exatamente passando por um surto a partir de uma situação endêmica de IRAS em nosso estado, o que exige atenção imediata das autoridades em saúde pública e instituições de saúde.

A avaliação complementar do perfil das infecções em UTI adulto no Paraná revelou que as topografias de infecção mais frequentes detectadas neste cenário em números absolutos foram a PAV seguida da IPCS-CVC.

Também foi possível identificar que ocorreram mudanças não só na distribuição em percentis, como também na tendência relacionada à densidade de incidência destas infecções associadas a dispositivos invasivos, com incremento nos índices.

O percentil 90 das IPCSL CVC/1.000 CVC-dia foi de 9,97 em 2019 e 12,28 em 2020. Segundo dados publicados no boletim de segurança do paciente pela ANVISA em 2017, o percentil 90 em 2017 era de 10,9/1.000 CVC-dia.⁹⁴

De acordo com resultados publicados do *International Nosocomial Infection Control Consortium* (INICC), a partir do estudo de vigilância realizado entre janeiro 2012 e dezembro 2017 em unidades de terapia intensiva de 45 países da América Latina, Europa, Leste Mediterrâneo, Sudeste Asiático e Oeste Pacífico, a partir de dados coletados em um sistema online durante o período da análise, a densidade de incidência agrupada para IPCSL-CVC foi de 5,05/1.000 CVC-dia e para PAV foi de 14,1/1.000 VM-dia.²¹

Os principais agentes de IRAS identificados no período de observação em nosso estudo foram os bacilos Gram-negativos *K. pneumoniae*, *A. baumannii* e *P. aeruginosa*. E a análise da densidade de incidência de *A. baumannii* Carb-R e *K. pneumoniae* Carb-R/ 1.000 pacientes-dia pela regressão de *Joinpoint* mostrou aumento significativo a partir de março e abril de 2020, respectivamente.

Em relação à maior frequência de bactérias Gram-negativas como agentes etiológicos de IRAS em UTI, outros estudos também já documentaram achados semelhantes.^{66,107} É interessante mencionar que a a frequência de infecções por bactérias Gram-negativas apresentam variações sazonais, com maiores picos descritos durante os meses quentes e em países tropicais, com destaque para *A. baumannii*.¹⁰⁸⁻¹¹⁰ Ainda, variações inversamente

relacionadas ao valor do produto interno bruto investido em saúde e a distância do equador medida pela latitude e umidade, também já foram relacionadas à maior probabilidade de infecções de corrente sanguínea causadas por bactérias Gram-negativas, especialmente válido para infecções de corrente sanguínea causadas por *K. pneumoniae*.^{111,112}

Quanto à mudança de tendência na densidade de incidência de bactérias Gram-negativas resistentes à carbapenêmicos, nossos resultados possivelmente sinalizam, além da persistência clonal endêmica já documentada em publicações anteriores tanto para *A. baumannii*¹¹³ quanto para *K. pneumoniae*⁶⁹, também um provável surto que deve ser melhor investigado com dados individualizados. Com a pandemia de COVID-19, surtos de infecção e colonização por *A. baumannii* tem sido descritos, principalmente relacionando fatores de baixa adesão às medidas de prevenção e controle de infecções hospitalares.¹¹⁴

Como consequência dessa mudança de tendência na densidade de incidência de patógenos Gram-negativos Carb-R, identificamos também aumento no consumo dos principais antimicrobianos utilizados para tratamento dessas infecções, como colistina e polimixina B, medidos em DDD/1.000 pacientes-dia, a partir de junho e julho 2020, respectivamente. Com o aumento do uso empírico ou dirigido destes antimicrobianos é esperado também maior risco de resistência¹¹⁵ que poderá ocorrer sequencialmente para esses antimicrobianos, o que sem dúvida deve ser acompanhado de perto pelas autoridades sanitárias e pelas próprias instituições de saúde, com implementação de estratégias de mitigação e prevenção.

Os índices encontrados para densidade de incidência de IRAS, *A. baumannii* Carb-R e *K. pneumoniae* Carb-R/1.000 pacientes-dia em relação à localização no mapa do Paraná por regional de saúde apontam a necessidade de melhor refinamento de informações a fim de se identificar com maior acurácia os possíveis pontos de fragilidade em cada regional e suas instituições. Variações na manutenção de estrutura e recursos humanos em hospitais com mais

de 200 leitos podem ser barreiras importantes para adesão adequada aos programas de vigilância e controle de infecções.¹⁶

Condições estruturais, recursos humanos adequadamente capacitados para assistência e para a composição das comissões e serviços de controle de infecção conforme o porte da instituição, disponibilidade de insumos para adequada higienização de mãos, acesso à laboratório de microbiologia de qualidade e programas de educação em controle de infecções e gerenciamento de antimicrobianos são itens de importância para se alcançar adesão às boas práticas e controle das infecções relacionadas à assistência à saúde.¹¹⁶

Os maiores índices de infecções encontrados em instituições com mais de 150 leitos, públicos e com atividades de ensino podem refletir os desafios destes estabelecimentos em manter estrutura e programas ativos para vigilância e controle adequado deste eventos.

Em resumo, sobre os principais achados dessa análise em terapia intensiva adulto, os patógenos Gram-negativos foram os mais frequentes, com especial destaque para *A. baumannii* e *K. pneumoniae*. Variações nos índices de infecção e agentes resistentes por regional de saúde e de acordo com as características das instituições alertam a necessidade de refinamento da análise para adequado plano de prevenção e controle. A mudança de tendência detectada em 2020 para densidade de incidência de de *A. baumannii* e *K. pneumoniae* Carb-R/1.000 pacientes-dia e pode estar refletindo uma situação de surto de IRAS por estes patógenos no estado, como provável impacto da pandemia de COVID-19 em uma situação de base já em condições sub-ótimas de controle.

As principais limitações deste estudo incluem a utilização de dados agrupados, indisponibilidade registro de confirmação laboratorial por caso notificado de IRAS, bem como ausência de informações referentes à qualificação dos laboratórios de apoio. Ainda, há de se considerar possibilidade de subnotificação e erros eventuais na notificação dos dados pelos profissionais comissões de controle de infecção das instituições de saúde.

8. CONCLUSÃO

Com base nas análises realizadas para este estudo é possível concluir que o objetivo de fornecer uma análise atualizada e detalhada sobre a epidemiologia local e resistência microbiana das IRAS foi atendido, especialmente no cenário da terapia intensiva neonatal, com a apresentação de uma análise inédita nessa proporção no estado.

Ainda, considerando os objetivos específicos definidos para este trabalho podemos concluir que, de acordo com análise do perfil microbiológico das IRAS em Curitiba, os patógenos Gram-negativos apresentaram destaque tanto em frequência na etiologia das IRAS quanto na baixa sensibilidade a antimicrobianos de amplo espectro como os carbapenêmicos, especialmente válido para *A. baumannii* (15,4 a 25,9%) e *K. pneumoniae* (51 a 54%). Também que ao longo de 6 anos de revisão histórica, o percentual de sensibilidade semestral aos carbapenêmicos dos principais agentes etiológicos de IRAS não apresentou mudanças de tendência significativas, exceto para a sensibilidade aos carbapenêmicos de *K. pneumoniae* em infecções do trato urinário.

Sobre os resultados encontrados para a análise do perfil das IRAS em terapia intensiva neonatal, foi identificado que as infecções de corrente sanguínea associadas a cateter venoso central foram as mais frequentes, tendo como destaque agentes etiológicos Gram-positivos *Staphylococci* coagulase-negativo com reduzida sensibilidade à oxacilina (29,32%) e por outro lado *S. aureus* com boa sensibilidade (81,13%). Ainda, chamou a atenção que fungos do gênero *Candida spp.* (*C. albicans* e *C. parapsilosis*) tiveram especial destaque ocupando o terceiro lugar em frequência como agentes etiológicos de infecções de corrente sanguínea associadas a cateter central. Quanto à sensibilidade dos agentes etiológicos Gram-negativos em infecções de corrente sanguínea aos carbapenêmicos em UTI neonatal, esta permanece preservada, acima

de 90% para Enterobacterales e acima de 80% para não-fermentadores, um perfil distinto das IRAS em pacientes adultos. Por outro lado, foi identificada significativa diminuição de sensibilidade à cefalosporinas de quarta-geração (entre 50-65%) nesta população neonatal e este achado deve servir de alerta para o monitoramento pelas instituições.

Quanto ao perfil microbiológico das IRAS em terapia intensiva adulto, PAV e IPCSL CVC ocuparam o primeiro e segundo lugares respectivamente, com especial destaque para os agentes etiológicos Gram-negativos *A. baumannii* e *K. pneumoniae*.

A distribuição por regional de saúde dos índices de IRAS e patógenos Gram-negativos resistentes aos carbapenêmicos e as diferenças encontradas com maiores índices para hospitais com mais de 150 leitos, com atividades de ensino e públicos são alertas para a necessidade de refinamento da análise a fim de melhor direcionar as condições necessárias para adequada adesão aos programas de controle de infecções.

A relevante mudança de tendência na densidade de incidência de *A. baumannii* e *K. pneumoniae* Carb-R/1.000 pacientes-dia, bem como do consumo das polimixinas em DDD/1.000 pacientes-dia, provavelmente está refletindo uma situação de surto de IRAS por estes patógenos no estado e que deve ser melhor investigado pelas autoridades de saúde, principalmente pelo risco antecipado de consequência direta de resistência à polimixinas em tempo breve ocasionada pelo incremento substancial em seu consumo.

Todos estes resultados estimulam uma reflexão importante quanto à adesão às práticas de prevenção de infecções que estão sendo adotadas nos estabelecimentos de saúde, e espera-se que possam suscitar também uma resposta por parte tanto destas instituições quanto dos órgãos governamentais referente a um programa coordenado de prevenção dos riscos de IRAS e resistência microbiana no estado.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como consideração final, é relevante destacar a robustez do sistema de vigilância de infecções relacionadas à assistência à saúde e resistência microbiana no estado do Paraná através do SONIH, o qual apresenta excelente adesão pelas instituições de saúde e fornece informações essenciais para a adequada compreensão da epidemiologia destes eventos no estado.

Diante do compilado de informações provenientes desta análise, ficam evidentes as diferenças epidemiológicas em diversos cenários e períodos, que precisam de um acompanhamento contínuo para que possam realmente nortear estratégias de prevenção e controle das infecções relacionadas à assistência a saúde e disseminação da resistência microbiana em nosso meio.

Como perspectiva futura, tendo como entendimento que todas as informações resultantes de vigilância epidemiológica são de considerável valor para a gestão de mudanças, os resultados deste trabalho têm como pretensão estimular novas pesquisas e intervenções direcionadas para a melhoria das boas práticas em prevenção de IRAS e aprimoramento da segurança assistencial, com impacto direto na redução da resistência microbiana no ambiente hospitalar.

Além disso, considerando o escopo e abrangência deste trabalho, a perspectiva a curto prazo é de que estas informações possam servir como base para o plano estratégico estadual de prevenção e controle das infecções e resistência microbiana no estado do Paraná.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/193736>. Published 2015. Accessed June 20, 2021.
2. Morosini, MI; Cantón R. Changes in bacterial hospital epidemiology. *Rev Esp Quim.* 2018;31:23-26. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6459571/>.
3. Septimus EJ. Antimicrobial Resistance: An Antimicrobial/Diagnostic Stewardship and Infection Prevention Approach. *Med Clin North Am.* 2018;102(5):819-829. doi:10.1016/j.mcna.2018.04.005
4. Allegranzi B. Report on the Burden of Endemic Health Care-Associated Infection Worldwide Clean Care is Safer Care. World Health Organization. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/80135/9789241501507_eng.pdf;jsessionid=2CBBC59050B9CF8E286332206A113CD8?sequence=1. Published 2011. Accessed June 20, 2021.
5. Cai Y, Lo JJM, Venkatachalam I, et al. The impact of healthcare associated infections on mortality and length of stay in Singapore - A time-varying analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2020;41(11):1315-1320. doi:10.1017/ice.2020.304
6. Verstraete EH, Mahieu L, De Coen K, Vogelaers D, Blot S. Impact of healthcare-associated sepsis on mortality in critically ill infants. *Eur J Pediatr.* 2016;175(7):943-952. doi:10.1007/s00431-016-2726-6
7. Nelson RE, Slayton RB, Stevens VW, et al. Attributable mortality of healthcare-associated infections due to multidrug-resistant gram-negative bacteria and methicillin-resistant staphylococcus aureus. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2017;38(7):848-856. doi:10.1017/ice.2017.83
8. De Angelis G, Murthy A, Beyersmann J, Harbarth S. Estimating the impact of healthcare-associated infections on length of stay and costs. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16(12):1729-1735. doi:10.1111/j.1469-0691.2010.03332.x
9. Mitchell BG, Russo PL. Preventing healthcare-associated infections: the role of surveillance. *Nurs Stand.* 2015;29(23):52-58. doi:10.7748/ns.29.23.52.e9609
10. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). NOTA TÉCNICA GVIMS / GGTES / Anvisa Nº 01 / 2021 - Notificação dos Indicadores Nacionais das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) e Resistência Microbiana (RM) - 2021. https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/notas-tecnicas/nota-tecnica-01-2021-formularios-iras-2021_final.pdf. Published 2021. Accessed June 20, 2021.
11. Paraná. Secretaria de Estado da Saúde (SESA). Boletim Informativo SONIH – agosto a dezembro de 2017. Sistema Online de Notificação de Infecções Hospitalares – SONIH Avaliação dos Indicadores Estaduais das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde e Resistência Microbiana. https://www.saude.pr.gov.br/sites/default/arquivos_restritos/files/documento/2021-

- 02/boletimsonih_20172018_2.pdf. Published 2018. Accessed June 20, 2021.
12. Paraná. Secretaria de Estado da Saúde (SESA). RESOLUÇÃO SESA n° 188/2017. https://www.saude.pr.gov.br/sites/default/arquivos_restritos/files/documento/2020-04/188_17.pdf. Published 2017. Accessed June 20, 2021.
 13. Curitiba. Secretaria Municipal de Saúde (SMS). Nota Técnica N01/2012: Prevenção e Controle de Bactérias Multirresistentes e Manejo de Multirresistentes em Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde. https://www.paressaude.com.br/download.php?arquivo=/home/202441.cloudwaysapps.com/sevyexubcn/public_html/admin/uploads/notas-tecnicas/1990-NORMA_TECNICA_CURITIBA.pdf. Published 2012. Accessed November 22, 2019.
 14. Duke T, Wong NX. Antimicrobial resistance: Think globally but act locally. *Arch Dis Child*. 2020;105(1):1-3. doi:10.1136/archdischild-2019-317953
 15. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Critérios Diagnósticos de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/criterios_diagnosticos_infecoes_assistencia_saude.pdf. Published 2017. Accessed June 20, 2021.
 16. Padoveze MC, Fortaleza CMCB, Kiffer C, et al. Structure for prevention of health care-associated infections in Brazilian hospitals: A countrywide study. *Am J Infect Control*. 2016;44(1):74-79. doi:10.1016/j.ajic.2015.08.004
 17. Allegranzi B, Nejad SB, Combescure C, et al. Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: Systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2011;377(9761):228-241. doi:10.1016/S0140-6736(10)61458-4
 18. Marra AR, Camargo LFA, Pignatari ACC, et al. Nosocomial bloodstream infections in Brazilian hospitals: Analysis of 2,563 cases from a prospective nationwide surveillance study. *J Clin Microbiol*. 2011;49(5):1866-1871. doi:10.1128/JCM.00376-11
 19. Apostolopoulou BE, Raftopoulos V, Kithreotis P, Stefanidis E, Galanis P, Veldekis D. Surveillance of Device-Associated Infection Rates and Mortality in 3 Greek Intensive Care Units. 2013;22(3):12-21. doi:10.4037/ajcc2013324
 20. Blanchard AC, Fortin E, Rocher I, et al. Central Line–Associated Bloodstream Infection in Neonatal Intensive Care Units. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013;34(11):1167-1173. doi:10.1086/673464
 21. Rosenthal VD, Bat-Erdene I, Gupta D, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 45 countries for 2012-2017: Device-associated module. *Am J Infect Control*. 2020;48(4):423-432. doi:10.1016/j.ajic.2019.08.023
 22. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med*. 2014;370(13):1198-1208. doi:10.1056/NEJMoa1306801
 23. Healy CM, Baker CJ, Palazzi DL, Campbell JR, Edwards MS. Distinguishing true

- coagulase-negative Staphylococcus infections from contaminants in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol*. 2013;33(1):52-58. doi:10.1038/jp.2012.36
24. Jean-Baptiste, N; Benjamin Jr., DK; Cohen-Wolkowicz, M; Fowler Jr. VG; Laughon, M; Clark, RH; Smith P. Coagulase-negative Staphylococcal Infections in the Neonatal Intensive Care Unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011;32(7):679-686. doi:10.1086/660361
 25. Rosenthal VD, Maki DG, Mehta Y, et al. International Nosocomial Infection Control Consortiu (INICC) report, data summary of 43 countries for 2007-2012. Device-associated module. *Am J Infect Control*. 2014;42(9):942-956. doi:10.1016/j.ajic.2014.05.029
 26. Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med*. March 2020. doi:10.1007/s00134-020-06022-5
 27. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006;34(6):1589-1596. doi:10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9
 28. Kanerva M, Ollgren J, Hakanen AJ, Lyytikäinen O. Estimating the burden of healthcare-associated infections caused by selected multidrug-resistant bacteria Finland, 2010. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2012;1(1):33. doi:10.1186/2047-2994-1-33
 29. Keown OP, Warburton W, Davies SC, Darzi A. Antimicrobial resistance: Addressing the global threat through greater awareness and transformative action. *Health Aff*. 2014;33(9):1620-1626. doi:10.1377/hlthaff.2014.0383
 30. Freire MP, Abdala E, Moura ML, et al. Risk factors and outcome of infections with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* in kidney transplant recipients. *Infection*. 2015;43(3):315-323. doi:10.1007/s15010-015-0743-4
 31. Dick AW, Perencevich EN, Pogorzelska-Maziarz M, Zwanziger J, Larson EL, Stone PW. A decade of investment in infection prevention: A cost-effectiveness analysis. *Am J Infect Control*. 2015;43(1):4-9. doi:10.1016/j.ajic.2014.07.014
 32. Weiner-Lastinger LM, Abner S, Benin AL, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with pediatric healthcare-associated infections: Summary of data reported to the National Healthcare Safety Network, 2015-2017. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020;41(1):19-30. doi:10.1017/ice.2019.297
 33. Laxminarayan R, Matsoso P, Pant S, et al. Access to effective antimicrobials: A worldwide challenge. *Lancet*. 2016;387(10014):168-175. doi:10.1016/S0140-6736(15)00474-2
 34. Silver LL. Challenges of antibacterial discovery. *Clin Microbiol Rev*. 2011;24(1):71-109. doi:10.1128/CMR.00030-10
 35. Neill JO'. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of

- nations The Review on Antimicrobial Resistance Chaired. [https://amr-review.org/sites/default/files/AMR Review Paper - Tackling a crisis for the health and wealth of nations_1.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/AMR_Review_Paper_-_Tackling_a_crisis_for_the_health_and_wealth_of_nations_1.pdf). Published 2014. Accessed June 20, 2021.
36. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations. Review on Antimicrobial REistance. <https://amr-review.org/>. Published 2016. Accessed July 18, 2021.
 37. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2001017
 38. Neiva MB, Carvalho I, Filho EDSC, et al. Brazil: The emerging epicenter of COVID-19 pandemic. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2020;53:1-8. doi:10.1590/0037-8682-0550-2020
 39. Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-García E, et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infec*. 2020;27(July):83-88. doi:10.1016/j.cmi.2020.07.041
 40. Rajesh Bhatia VMK& HI. Creating political commitment for antimicrobial resistance in developing countries Apart. *Indian J Med Res*. 2019;(February):83-86. doi:10.4103/ijmr.IJMR_1980_17
 41. Carneiro M, Maria V, Hessel DC, et al. COVID-19 Brazil Task Force: how to navigate over troubled waters. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2021:1-4. doi:10.1017/ice.2021.41
 42. Bengoechea JA, Bamford CG. SARS -CoV-2, bacterial co-infections, and AMR : the deadly trio in COVID -19? . *EMBO Mol Med*. 2020;12(7):10-13. doi:10.15252/emmm.202012560
 43. Goncalves Mendes Neto A, Lo KB, Wattoo A, et al. Bacterial infections and patterns of antibiotic use in patients with COVID-19. *J Med Virol*. 2020;93(3):1489-1495. doi:10.1002/jmv.26441
 44. Infectious Diseases Society of America IDSA. Bad bugs, no drugs: as antibiotics discovery stagnates... A public health crisis brews. Infectious Diseases Society of America. https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/policy--advocacy/current_topics_and_issues/antimicrobial_resistance/10x20/statements/070104-as-antibiotic-discovery-stagnates-a-public-health-crisis-brews.pdf. Published 2004. Accessed July 31, 2021.
 45. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, et al. Bad Bugs , No Drugs : No ESKAPE ! An Update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;02111(48):1-12. doi:10.1086/595011
 46. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(3):318-327. doi:10.1016/S1473-3099(17)30753-3
 47. Bénet T, Allaouchiche B, Argaud L, Vanhems P. Impact of surveillance of hospital-acquired infections on the incidence of ventilator-associated pneumonia in intensive

- care units: a quasi-experimental study. *Crit Care*. 2012;16(4):R161. doi:10.1186/cc11484
48. Crivaro V, Bogdanović L, Bagattini M, et al. Surveillance of healthcare-associated infections in a neonatal intensive care unit in Italy during 2006-2010. *BMC Infect Dis*. 2015;15(1):4-11. doi:10.1186/s1287901509099
 49. Haller S, Eckmanns T, Benzler J, et al. Results from the first 12 months of the National Surveillance of Healthcare Associated Outbreaks in Germany, 2011/2012. *PLoS One*. 2014;9(5):1-8. doi:10.1371/journal.pone.0098100
 50. Khdour MR, Hallak HO, Aldeyab MA, et al. Impact of antimicrobial stewardship programme on hospitalized patients at the intensive care unit: a prospective audit and feedback study. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(4):708-715. doi:10.1111/bcp.13486
 51. Grundmann H, Klugman KP, Walsh T, et al. A framework for global surveillance of antibiotic resistance. *Drug Resist Updat*. 2011;14(2):79-87. doi:10.1016/j.drug.2011.02.007
 52. Nogueira C, Padoveze MC, Lacerda RA. Governmental surveillance system of healthcare-associated infection in Brazil. *Rev da Esc Enferm*. 2014;48(4):657-662. doi:10.1590/S0080-623420140000400012
 53. Brasil. Ministério da Saúde. Plano de ação nacional de prevenção e controle da Resistência aos Antimicrobianos no Âmbito da Saúde Única 2018-2022. <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/dezembro/20/af-pan-br-17dez18-20x28-csa.pdf>. Published 2018. Accessed August 30, 2021.
 54. Pilonetto M, Jordão RT de S, Andraus GS, et al. The Experience of Implementing a National Antimicrobial Resistance Surveillance System in Brazil. *Front Public Heal*. 2021;8(January):1-20. doi:10.3389/fpubh.2020.575536
 55. Paraná. Secretaria de Estado da Saúde (SESA). RESOLUÇÃO SESA n° 299/2017. https://www.saude.pr.gov.br/sites/default/arquivos_restritos/files/documento/2020-04/299_17.pdf. Published 2017. Accessed June 20, 2021.
 56. Paraná. Secretaria de Estado da Saúde (SESA). Boletim Informativo SONIH – janeiro a junho de 2018. Sistema Online de Notificação de Infecções Hospitalares – SONIH Avaliação dos Indicadores Estaduais das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde e Resistência Microbiana. https://www.saude.pr.gov.br/sites/default/arquivos_restritos/files/documento/2021-02/boletimsonih_jan_jul_2018.pdf. Published 2018. Accessed June 20, 2021.
 57. Toledo PVM, Arend LN, Pilonetto M, Costa Oliveira JC, Luhm KR. Surveillance programme for multidrug-resistant bacteria in healthcare-associated infections: An urban perspective in South Brazil. *J Hosp Infect*. 2012;80(4):351-353. doi:10.1016/j.jhin.2012.01.010
 58. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. <https://www.ccih.med.br/wp-content/uploads/2018/01/Diretriz-Nacional-para-Elaboracao-de-Programa-de->

- Gerenciamento-do-Uso-de-Antimicrobianos-em-Serviços-de-Saúde.pdf. Published 2017. Accessed June 20, 2021.
59. Sticchi C, Alberti M, Artioli S, et al. Regional point prevalence study of healthcare-associated infections and antimicrobial use in acute care hospitals in Liguria, Italy. *J Hosp Infect.* 2018;99(1):8-16. doi:10.1016/j.jhin.2017.12.008
 60. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Critérios Diagnósticos de Infecção Associada à Assistência à Saúde -Neonatologia. <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/33852/3507912/Caderno+3+-+Critérios+Diagnósticos+de+Infecção+Associada+à+Assistência+à+Saúde+Neonatologia/9fa7d9be-6d35-42ea-ab48-bb1e068e5a7d>. Published 2017. Accessed June 20, 2021.
 61. Kim H, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med.* 2000;19(3):335-351. doi:10.1002/(sici)1097-0258(20000215)19:3<335::aid-sim336>3.3.co;2-q
 62. National Cancer Institute (NCI). Joinpoint Help Manual. https://seer.cancer.gov/seerstat/%0Ahttps://surveillance.cancer.gov/joinpoint/Joinpoint_Help_4.5.0.1.pdf. Published 2020. Accessed July 18, 2021.
 63. Munier AL, Biard L, Legrand M, et al. Incidence, risk factors and outcome of multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* nosocomial infections during an outbreak in a burn unit. *Int J Infect Dis.* 2019;79:179-184. doi:10.1016/j.ijid.2018.11.371
 64. Bogaty C, Mataseje L, Gray A, et al. Investigation of a Carbapenemase-producing *Acinetobacter baumannii* outbreak using whole genome sequencing versus a standard epidemiologic investigation. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2018;7(1):1-7. doi:10.1186/s13756-018-0437-7
 65. Martins AF, Kuchenbecker RS, Pilger KO, Pagano M, Barth AL. High endemic levels of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* among hospitals in southern Brazil. *Am J Infect Control.* 2012;40(2):108-112. doi:10.1016/j.ajic.2011.03.010
 66. Braga IA, Campos PA, Gontijo-Filho PP, Ribas RM. Multi-hospital point prevalence study of healthcare-associated infections in 28 adult intensive care units in Brazil. *J Hosp Infect.* 2018;99(3):318-324. doi:10.1016/j.jhin.2018.03.003
 67. Kalluf KO, Arend LN, Wuicik TE, Pilonetto M, Tuon FF. Molecular epidemiology of SPM-1-producing *Pseudomonas aeruginosa* by rep-PCR in hospitals in Parana, Brazil. *Infect Genet Evol.* 2017;49:130-133. doi:10.1016/j.meegid.2016.11.025
 68. Logan LK, Weinstein RA. The epidemiology of Carbapenem-resistant enterobacteriaceae: The impact and evolution of a global menace. *J Infect Dis.* 2017;215(Suppl 1):S28-S36. doi:10.1093/infdis/jiw282
 69. Arend LN, Toledo P, Pilonetto M, Tuon FF. Molecular epidemiology of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in different facilities in Southern Brazil. *Am J Infect Control.* 2015;43(2):137-140. doi:10.1016/j.ajic.2014.11.003

70. Friedman ND, Carmeli Y, Walton AL, Schwaber MJ. Carbapenem-resistant enterobacteriaceae: A strategic roadmap for infection control. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2017;38(5):580-594. doi:10.1017/ice.2017.42
71. Chenoweth CE, Gould C V., Saint S. Diagnosis, management, and prevention of catheter-associated urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am.* 2014;28(1):105-119. doi:10.1016/j.idc.2013.09.002
72. Li G, Bielicki JA, Ahmed ASMNU, et al. Towards understanding global patterns of antimicrobial use and resistance in neonatal sepsis: Insights from the NeoAMR network. *Arch Dis Child.* 2020;105(1):26-31. doi:10.1136/archdischild-2019-317953
73. Payne V, Hall M, Prieto J, Johnson M. Care bundles to reduce central line-associated bloodstream infections in the neonatal unit: A systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2018;103(5):F422-F429. doi:10.1136/archdischild-2017-313362
74. Zingg W, Holmes A, Dettenkofer M, et al. Hospital organisation, management, and structure for prevention of health-care-associated infection: A systematic review and expert consensus. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(2):212-224. doi:10.1016/S1473-3099(14)70854-0
75. Dal-Bó K, Silva RM da, Sakae TM. Nosocomial infections in a neonatal intensive care unit in South Brazil. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2012;24(4):381-385. doi:10.1590/S0103-507X2012000400015.
76. Hooven TA, Polin RA. Healthcare-associated infections in the hospitalized neonate: A review. *Early Hum Dev.* 2014;90(SUPPL.1):S4. doi:10.1016/S0378-3782(14)70002-7
77. Urzedo JE, Levenhagen MMMD, Pedros RS, Abdallah VOS, Sabino SS, Brito DVD. Nosocomial infections in a neonatal intensive care unit during 16 years: 1997-2012. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2014;47(3):321-326. doi:10.1590/0037-8682-0101-2014
78. Alvaro Hoyos O, Margarita Suarez G, Mónica Massaro C, Gloria Ortiz M, José Aguirre C, Andrés Uribe M. Infección del torrente circulatorio en una unidad de neonatología de Medellín-Colombia, 2008-2009. *Rev Chil Infectol.* 2010;27(6):491-498. doi:10.4067/s0716-10182010000700001
79. Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis:Recent developments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015;100(3):F257-F263. doi:10.1136/archdischild-2014-306213
80. Bizzarro, MJ; Shabanova, V; Baltimore, RS; Dembry, LM; Ehrenkranz, RA; Gallagher P. Neonatal Sepsis 2004–2013: The Rise and Fall of CoagulaseNegative Staphylococci. *J Pediatr.* 2015;166(5):1193–1199. doi:10.1016/j.jpeds.2015.02.009
81. Argemi X, Hansmann Y, Prola K, Prévost G. Coagulase-negative staphylococci pathogenomics. *Int J Mol Sci.* 2019;20(5):1-19. doi:10.3390/ijms20051215
82. Klingenberg C, Rønnestad A, Anderson AS, et al. Persistent strains of coagulase-negative staphylococci in a neonatal intensive care unit: Virulence factors and invasiveness. *Clin Microbiol Infect.* 2007;13(11):1100-1111. doi:10.1111/j.1469-

0691.2007.01818.x

83. Le KY, Park MD, Otto M. Immune evasion mechanisms of *Staphylococcus epidermidis* biofilm infection. *Front Microbiol.* 2018;9(FEB):1-8. doi:10.3389/fmicb.2018.00359
84. Heilmann C, Ziebuhr W, Becker K. Are coagulase-negative staphylococci virulent? *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(9):1071-1080. doi:10.1016/j.cmi.2018.11.012
85. Lambe KA, Lydon S, Madden C, et al. Hand hygiene compliance in the ICU: A systematic review. *Crit Care Med.* 2019;47(9):1251-1257. doi:10.1097/CCM.0000000000003868
86. David MD, Elliott. Coagulase-negative staphylococci. *Br J Hosp Med.* 2015;76(8):2014-2016. doi:10.12968/hmed.2015.76.8.C126
87. Berezin EN, Solórzano F. Gram-negative infections in pediatric and neonatal intensive care units of Latin America. *J Infect Dev Ctries.* 2014;8(8):942-953. doi:10.3855/jidc.4590
88. Graham PL, Begg MD, Larson E, Della-Latta P, Allen A, Saiman L. Risk factors for late onset gram-negative sepsis in low birth weight infants hospitalized in the neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25(2):113-117. doi:10.1097/01.inf.0000199310.52875.10
89. Essel V, Tshabalala K, Ntshoe G, et al. A multisectoral investigation of a neonatal unit outbreak of *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia at a regional hospital in Gauteng Province, South Africa. *South African Med J.* 2020;110(8):783-790. doi:10.7196/SAMJ.2020.v110i8.14471
90. Tóth R, Nosek J, Mora-Montes HM, et al. *Candida parapsilosis*: From genes to the bedside. *Clin Microbiol Rev.* 2019;32(2):1-38. doi:10.1128/CMR.00111-18
91. Shafeeq S, Pannanusorn S, Elsharabasy Y, Ramírez-Zavala B, Morschhäuser J, Römling U. Impact of manganese on biofilm formation and cell morphology of *Candida parapsilosis* clinical isolates with different biofilm forming abilities. *FEMS Yeast Res.* 2019;19(6):1-13. doi:10.1093/femsyr/foz057
92. Pereira VC, da Cunha M de LR de S. Coagulase-negative staphylococci strains resistant to oxacillin isolated from neonatal blood cultures. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2013;108(7):939-942. doi:10.1590/0074-0276130644
93. Dharmapalan D, Shet A, Yewale V, Sharland M. High reported rates of antimicrobial resistance in Indian neonatal and pediatric blood stream infections. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2017;6(3):e62-e68. doi:10.1093/jpids/piw092
94. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). BOLETIM DE SEGURANÇA DO PACIENTE E QUALIDADE EM SERVIÇOS DE SAÚDE N 17: Avaliação dos Indicadores Nacionais das Infecções Relacionadas à Assistência À Saúde (IRAS) e resistência microbiana do ano de 2017. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/boletim-seguranca-do-paciente/boletim-seguranca-do-paciente-e-qualidade-em-servicos-de-saude-n->

- 17.pdf/view. Published 2017. Accessed June 20, 2021.
95. Huang H, Ran J, Yang J, Li P, Zhuang G. Impact of MRSA Transmission and Infection in a Neonatal Intensive Care Unit in China: A Bundle Intervention Study during 2014-2017. *Biomed Res Int.* 2019;2019. doi:10.1155/2019/5490413
 96. Touati A, Achour W, Cherif A, et al. Outbreak of *Acinetobacter baumannii* in a Neonatal Intensive Care Unit: Antimicrobial Susceptibility and Genotyping Analysis. *Ann Epidemiol.* 2009;19(6):372-378. doi:10.1016/j.annepidem.2009.03.010
 97. Simmonds A, Munoz J, Aguero-Rosenfeld M, et al. Outbreak of *acinetobacter* infection in extremely low birth weight neonates. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28(3):210-214. doi:10.1097/INF.0b013e31818cb0aa
 98. Kadambari S, Botgros A, Clarke P, et al. Characterizing the burden of invasive *Pseudomonas* infection on neonatal units in the UK between 2005 and 2011. *J Hosp Infect.* 2014;88(2):109-112. doi:10.1016/j.jhin.2014.07.006
 99. Araujo da Silva AR, Jaszkowski E, Schober T, et al. Patterns of antimicrobial consumption in neonatal and pediatric intensive care units in Germany and Brazil. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39(2):249-255. doi:10.1007/s10096-019-03714-9
 100. Gkentzi D, Dimitriou G. Antimicrobial Stewardship in the Neonatal Intensive Care Unit: An Update. *Curr Pediatr Rev.* 2019;15(1):47-52. doi:10.2174/1573396315666190118101953
 101. Canto R, Ruiz-garbajosa P. Antimicrobial resistance in ICUs : an update in the light of the COVID-19 pandemic. 2020:433-441. doi:10.1097/MCC.0000000000000755
 102. Rodriguez-Morales AJ, Gallego V, Escalera-Antezana JP, et al. COVID-19 in Latin America: The implications of the first confirmed case in Brazil. *Travel Med Infect Dis.* 2020;35(January). doi:10.1016/j.tmaid.2020.101613
 103. Paula A De, Cardoso-dos-santos AC, Souza M. COVID-19 epidemic in Brazil: Where are we at? *Int J Infect Dis.* 2020;(June). doi:10.1016/j.ijid.2020.06.044
 104. Bastos LS, Niquini RP, Lana RM, et al. COVID-19 and hospitalizations for SARI in Brazil: A comparison up to the 12th epidemiological week of 2020. *Cad Saude Publica.* 2020;36(4):1-8. doi:10.1590/0102-311X00070120
 105. Perez S, Innes GK, Walters MS, et al. Increase in Hospital-Acquired Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infection and Colonization in an Acute Care Hospital During a Surge in COVID-19 Admissions — New Jersey, February–July 2020 . *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(48):1827-1831. doi:10.15585/mmwr.mm6948e1
 106. Shinohara DR, Dos Santos Saalfeld SM, Martinez HV, et al. Outbreak of endemic carbapenem-resistant *A. baumannii* in a COVID-19-specific intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2021:1-3. doi:10.1017/ice.2021.98
 107. Erdem H, Inan A, Altindis S, et al. Surveillance, control and management of infections in intensive care units in Southern Europe, Turkey and Iran - A prospective multicenter

- point prevalence study. *J Infect.* 2014;68(2):131-140. doi:10.1016/j.jinf.2013.11.001
108. 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(9):5-10. doi:10.1371/journal.pone.0025298
 109. Caldeira SM, da Cunha AR, Akazawa RT, Moreira RG, de Souza L do R, Fortaleza CMCB. Weather parameters and nosocomial bloodstream infection: A case-referent study. *Rev Saude Publica.* 2015;49. doi:10.1590/S0034-8910.2015049005438
 110. Fortaleza CMCB, Caldeira SM, Moreira RG, et al. Tropical Healthcare Epidemiology: Weather Determinants of the Etiology of Bloodstream Infections in a Brazilian Hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;35(1):85-88. doi:10.1086/674392
 111. Fisman D, Patrozou E, Carmeli Y, et al. 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(12):1-18. doi:10.1371/journal.pone.0114548
 112. Anderson DJ, Richet H, Chen LF, et al. Seasonal variation in *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection on 4 continents. *J Infect Dis.* 2008;197(5):752-756. doi:10.1086/527486
 113. Cieslinski JM, Arend L, Tuon FF, et al. Molecular epidemiology characterization of OXA-23 carbapenemase-producing *Acinetobacter baumannii* isolated from 8 Brazilian hospitals using repetitive sequence-based PCR. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013;77(4):337-340. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2013.07.018
 114. Perez S, Innes GK, Walters MS, Mehr J, Arias J. Increase in Hospital-Acquired Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infection and Colonization in an Acute Care Hospital During a Surge in COVID-19 Admissions — New Jersey , February – July 2020. *Morb Mortal Wkly Rep Increase.* 2020;69(48):1827-1831.
 115. Tuon FF, Rymsza AM, Penteadó-Filho SR, Pilonetto M, Arend LN, Levin AS. Should polymyxin be used empirically to treat infections in patients under high risk for carbapenem-resistant *Acinetobacter*? *J Infect.* 2011;62(3):246-249. doi:10.1016/j.jinf.2011.01.005
 116. WHO. Minimum requirements for Infection Prevention and Control Programmes. <https://www.who.int/teams/integrated-health-services/infection-prevention-control/core-components>. Published 2019. Accessed July 18, 2021.
 117. Rawson TM, Ming D, Ahmad R, Moore LSP, Holmes AH. CoMMent. *Nat Rev Microbiol.* 2020;18(8):409-410. doi:10.1038/s41579-020-0395-y
 118. Sharifipour E, Shams S, Esmkhani M, Khodadadi J, Fotouhi-ardakani R. Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. *BMC Infect Dis.* 2020;20(646):1-7. doi:10.1186/s12879-020-05374-z
 119. Rajesh Bhatia VMK& HI. Creating political commitment for antimicrobial resistance in developing countries Apart. *INDIAN J MED RES.* 2021;(April):83-86.

doi:10.4103/ijmr.IJMR_1980_17

120. Tuon FF, Rocha JL, Merlini AB. Combined therapy for multi-drug-resistant acinetobacter baumannii infection – is there evidence outside the laboratory? *J Med Microbiol.* 2015;64(9):951-959. doi:10.1099/jmm.0.000144
121. Emanuel EJ, Persad G, Upshur R, et al. Fair Allocation of Scarce Medical Resources in the Time of Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(21):2049-2055. doi:10.1056/nejmsb2005114