



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS

CÁSSIA DE BARROS LOPES

**PERFIL MICROBIOLÓGICO E TAXA DE LETALIDADE DAS INFECÇÕES
PRIMÁRIAS DE CORRENTE SANGUÍNEA NAS CRIANÇAS MENORES DE UM
ANO EM UM HOSPITAL PÚBLICO DE BELÉM/PA.**

Belém

2019

CÁSSIA DE BARROS LOPES

**PERFIL MICROBIOLÓGICO E TAXA DE LETALIDADE DAS INFECÇÕES
PRIMÁRIAS DE CORRENTE SANGUÍNEA NAS CRIANÇAS MENORES DE UM
ANO EM UM HOSPITAL PÚBLICO DE BELÉM/PA.**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Doenças Tropicais do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará como requisito para obtenção do grau de Doutor em Doenças Tropicais com área de concentração em Clínica das Doenças Tropicais.

Orientadora: Dr. Anderson Raiol Rodrigues.

Co-orientadora: Dra. Hellen Thais Fuzii.

Belém

2019

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)
Biblioteca prof. Dr. Habib Fraiha Neto. Belém, PA / UFPA

Lopes, Cássia de Barros

Perfil microbiológico e taxa de letalidade das infecções primárias de corrente sanguínea nas crianças menores de um ano em um hospital público de Belém/PA / Cássia de Barros Lopes; orientador, Anderson Raiol Rodrigues, co – orientadora, Hellen Thais Fuzii. — Belém (PA): [s. n.], 2019.

78 f.: il.; 30 cm

Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Pará, Núcleo de Medicina Tropical, Programa de Pós-graduação em Doenças Tropicais, Belém (PA), 2019.

1. Corrente sanguínea. 2. Candidemia. 3. Infecção. 4. Lactante. 5. Recém – nascido I. Rodrigues, Anderson Raiol, orient. II. Título.

CDD: 22. ed.: 618.92969

CÁSSIA DE BARROS LOPES

**PERFIL MICROBIOLÓGICO E TAXA DE LETALIDADE DAS INFECÇÕES
PRIMÁRIAS DE CORRENTE SANGUÍNEA NAS CRIANÇAS MENORES DE UM
ANO EM UM HOSPITAL PÚBLICO DE BELÉM/PA.**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Doenças Tropicais do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará como requisito para obtenção do grau de Doutor em Doenças Tropicais com área de concentração em Clínica das Doenças Tropicais.

Orientadora: Prof. Dr. Anderson Raiol Rodrigues.

Co-orientadora: Profa. Dra. Hellen Thais Fuzii

Data da avaliação:_____.

Conceito:_____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Anderson Raiol Rodrigues
(NMT/UFPA – Orientador)

Profa. Dra. Hellen Thais Fuzii
(NMT/UFPA – Co - Orientadora)

Profa. Dra. Brenda Nazaré Gomes Andriolo
(CCBS/UEPA – Membro)

Profa. Dra. Clea Nazaré Carneiro Bichara
(NMT/UFPA – Membro)

Profa. Dra. Erica Gomes Cavalcante
(FSCM/PA – Membro)

Às minhas amadas filhas, Maria Isadora e Maria Sofia, por terem sido meu maior incentivo durante toda esta árdua caminhada.

Aos meus queridos pais, Maria de Jesus de Barros Lopes e Miguel Lopes (in memoriam) por serem meus maiores admiradores e alicerces para todas as minhas conquistas.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu bondoso Deus que cheio de misericórdia me oportunizou esta conquista, me recobrando de força e sabedoria nos inúmeros momentos de dificuldades.

Ao Prof. Dr. Anderson Rodrigues, pela tranquilidade e paciência que puderam equilibrar os meus momentos de ansiedade e desespero.

À Professora Dr^a. Hellen Fuzii, pelo respeito e confiança na minha dedicação para a conclusão desta tese.

À amiga Socorro Cardoso, pela confiança que tudo daria certo e pelo incentivo em todas as horas que o desespero me tomava conta.

Aos funcionários do prédio do Núcleo de Medicina Tropical (NMT) por terem sido solícitos e solidários nas minhas horas de confinamento no laboratório.

À toda equipe da CCIH da FSCMP, em especial as enfermeiras Adriana Moreira, Débora de Albuquerque e Elaine Miranda por terem me apoiado durante a coleta de dados.

À minha amiga Carmen Silva por ter me ajudado a passar as madrugadas acordada durante a consolidação dos dados.

Aos meus gestores, Dr^a. Norma Assunção, Dr^a. Márcia Bittar e Dr. Silvestre por terem compreendido a necessidade do meu afastamento nos últimos meses para que eu concretizasse esta tese.

À Professora Dr^a. Cléa Bichara, pela amizade, apoio e incentivo desde o início do projeto.

À Professora Dr^a. Brenda Gomes, pela amizade, solidariedade, competência, disponibilidade e orientações que foram fundamentais para a finalização desta tese.

À Professora Dr^a. Erica Cavalcante pelos anos de amizade e admiração mútua e ajuda fraterna na redação final da tese.

À minha amiga Maurícia Melo por ter alimentado minha fé e me mantido no foco quando a angústia me abatia.

Aos amigos Diego Silva e Bárbara Paiva pela disponibilidade e solidariedade nos momentos difíceis da redação final da tese.

Aos meus colegas de trabalho: Professoras Aurimery Chermont, Rosa Marques, Kamyly Mendonça, Raquel Chartuni, Natália Machado, Carlliane Martins, Ana Lydia Cabeça, Simonie e Professores Fernando Dias e Benedito Caires pela compreensão durante este ano de conclusão da tese.

Ao meu marido, Fábio Lima, por ter sido suporte junto as nossas filhas.

Aos meus irmãos, Camile e Miguel Lopes, pelo respeito mútuo nas nossas diferentes escolhas de vida, mas todas com luta e esforço ensinado p0elos nossos queridos pais.

Às cuidadoras das minhas filhas, Mara Patrícia, Dayane Pereira e Bianca Baile que foram incansáveis e fundamentais nas minhas inúmeras horas de ausência para que eu me dedicasse a conclusão desta tese.

À minha amada Mãe que sempre foi a minha maior admiradora e incentivadora de voês longos e corajosos!

RESUMO

As Infecções Primárias de Corrente Sanguínea (IPCS) estão entre as Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) mais prevalentes e associadas a elevada morbidade e mortalidade sobretudo nas crianças jovens, recém-nascidos prematuros e de baixo peso ao nascimento e internados em unidades de terapia intensiva. Estas infecções são ainda mais graves quando causadas por microrganismos resistentes a antimicrobianos usuais da prática clínica. Determinar o tipo de agentes etiológicos envolvidos nas IPCS hospitalares e conhecer o perfil local de resistência aos antibióticos contribuirá com a adequada escolha da terapia antibiótica empírica e consequente impacto positivo nos desfechos clínicos. O objetivo deste estudo foi conhecer o perfil microbiológico e a taxa de letalidade das IPCS nas crianças menores de um ano de idade internadas em um hospital público, referência materno infantil da região norte do Brasil. Foi realizado um estudo tipo coorte retrospectiva, onde foram avaliados dados demográficos e o desfecho clínico das IPCS hospitalares com cultura de sangue positiva para germes patogênicos, que também foram analisados quanto ao perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos a partir do método *Vitek2*, no período de abril de 2015 a abril de 2018. Foram identificados 1763 casos de IPCS nas crianças menores de um ano de idade e 631 isolados de sangue positivos para cepas patogênicas. Os gêneros *Candida* e *Klebsiella* foram os principais agentes etiológicos das IPCS hospitalares e os recém-nascidos prematuros, do sexo masculino e com baixo peso ao nascer foram os mais acometidos. O fenótipo *ESBL* (extended-spectrum beta-lactamase/beta-lactamase de espectro estendido) ocorreu em 70,8% das cepas de *Serratia marcescens*. A taxa de letalidade geral foi de 36,3%. O uso de cateter venoso central, de ventilação mecânica e internação nas unidades de terapia intensiva foram associados a maior mortalidade. Na análise multivariada, o patógeno *Candida* ($p=0,05$) foi o mais, significativamente, associado aos óbitos. As IPCS hospitalares são eventos adversos graves e associadas a taxa de letalidade elevada nas crianças menores de um ano de idade.

Palavras-chaves: Corrente sanguínea. Candidemia. Infecção. Lactente. Recém-nascido.

ABSTRACT

Primary Bloodstream Infections (BSI) are among the most prevalent health care-related infections (HAI) and are associated with high morbidity and mortality, especially in young children, preterm, low birth weight newborns and admitted in intensive care units (ICU) . These infections are even more severe when caused by antimicrobial resistant microorganisms common to clinical practice. To determine the type of etiological agents involved in primary BSI acquired hospitals and to know the local profile of antibiotic resistance will improve an appropriate choice of empirical antibiotic therapy and consequent positive impact on clinical outcomes. The objective of this study was to know the microbiological profile and mortality rates of primary BSI in children under one year of age in a public hospital of Belem, a maternal and referral maternity hospital in northern Brazil. A retrospective cohort study was conducted utilizing demographic and microbiologic data and clinical outcome of laboratory-confirmed primary BSIs with a blood culture positive for a known pathogen and its antibiotic susceptibility which was assessed using an automated system Vitek2 (bioMérieux, France), between april 2015 and april 2018. There were 1736 cases of IPCS in children under one year of age with 631 blood culture positive with pathogenic strains. *Candida e Klebsiella* were the three most prevalent genders; premature newborns, males and low birth weight were the most affected. The *ESBL* phenotype (extended-spectrum beta-lactamase / extended-spectrum beta-lactamase) occurred in 70,8% *Serratia marsecens*. Overall crude mortality was elevated, 36,3% (224/617). Use of central venous catheter, mechanical ventilation and admitted in UCI were risk factors to mortality. In multivariate analysis, the pathogen *Candida* (p = 0.05) was the most significantly associated with deaths. Hospital IPCS are serious adverse events and are associated with a high fatality rate in children under one year of age.

Keywords: Bloodstream. Candidemia. Infection. Infant. Newborn.

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CCIH Comissão de Controle de Infecção Hospitalar
CDC *Control for Diseases Center*
CNCIRAS Comissão Nacional de Controle de Infecções Relacionadas a Assistência à Saúde
CVC Cateter Venoso Central
ECDC *European Control for Diseases Center*
EUA Estados Unidos da América
FSCMP Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará
IPCS Infecção Primária de Corrente Sanguínea
IPCSL Infecção Primária de Corrente Sanguínea laboratorialmente confirmada
IRA Injúria Renal Aguda
IRAS Infecção Relacionada à Assistência à Saúde
ISC Infecção de Sítio Cirúrgico
ITU-AC Infecção do Trato Urinário associada à cateter vesical
NHSN *National Health System*
OMS Organização Mundial de Saúde
PAV Pneumonia associada a Ventilação Mecânica
PNCIH Programa Nacional de Controle de Infecção Hospitalar
PNPCIRAS Programa Nacional de controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde
RN Recém-nascido
UNICEF Fundo das Nações Unidas da Infância
UTI Unidade de Terapia Intensiva
ESBL *Extended-spectrum beta-lactamase*

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	09
2	JUSTIFICATIVA	12
3	OBJETIVO GERAL	14
3.1	Objetivos específicos	14
4.	REFERENCIAL TEÓRICO	15
4.1	Infecção e mortalidade infantil	15
4.2	Peculiaridades da resposta imunológica na criança	17
4.3	Admissões hospitalares na infância	18
4.4	Infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS)	19
4.5	Infecções primárias de corrente sanguínea	23
4.5.1	Definição e epidemiologia	23
4.5.2	Fatores de risco para IPCS hospitalar e letalidade na criança	27
4.5.3	Patogenia e sinais e sintomas das IPCS	29
4.5.4	Epidemiologia dos patógenos que causam IPCS e resistência microbiana	34
4.5.5	Abordagem diagnóstica e terapêutica das IPCS hospitalares	37
4.5.6	Medidas Preventivas para as IPCS	39
5.	MATERIAL E MÉTODO	42
5.1	Tipo do Estudo	42
5.2	Local do Estudo	42
5.3	População de Estudo	43
5.4	Critérios de Inclusão	43
5.5	Critérios de Exclusão	43
5.6	Desfechos	43
5.6.1	Desfecho Primário	43
5.6.2	Desfecho Secundário	44
5.7	Variáveis	44
5.7.1	Preditoras	44
5.8	Procedimento de coleta de dados	44
5.9	Definições	45
5.10	Riscos e Benefícios	46
5.11	Período da coleta de dados	47
5.12	Análise de Dados	47
6.	RESULTADOS	48
7.	DISCUSSÃO	59

8. CONCLUSÃO	66
REFERÊNCIAS	67
APÊNDICE A- FICHA DE COLETA DE DADOS.....	74
APÊNDICE B – TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS (TCUD)	75
APÊNDICE C- APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA	78

1 INTRODUÇÃO

As infecções primárias de corrente sanguínea (IPCS) estão dentre as principais Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS), sendo inclusive o primeiro indicador que a vigilância epidemiológica, no Brasil, definiu como obrigatório para auxiliar no diagnóstico e controle das IRAS no país (BRASIL, 2016; BRASIL, 2017b; MARRA et al., 2011; SILVA, et al., 2018).

As IRAS são agravos de causa infecciosa adquiridos pelo paciente 48 horas após sua admissão em hospital, podendo também manifestar-se após a alta, desde que relacionado à internação ou a procedimentos hospitalares. Atualmente, as infecções hospitalares integram este conceito mais abrangente que contempla a infecção adquirida durante a assistência ao paciente, como em hospitais-dia, em ambulatórios ou consultórios (BRASIL, 2017b; MEDEIROS; WEY, 2015).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), as IRAS são eventos adversos evitáveis, porém graves e de grande impacto na saúde pública. Centenas de milhões de indivíduos são afetados pelas IRAS a cada ano em todo o mundo, levando a enormes perdas financeiras e sociais para os sistemas de saúde. De cada 100 pacientes hospitalizados, seis em países desenvolvidos e dez em países em desenvolvimento serão acometidos por um evento infeccioso (BRASIL, 2016; OMS, 2018).

As IPCS hospitalares correspondem ao tipo de IRAS mais prevalente e ocorrem quando é isolado um agente patogênico, bactéria ou fungo, em uma ou mais culturas de sangue, sendo o microrganismo identificado não relacionado a outro foco infeccioso. Estão associadas à elevada morbidade e mortalidade, principalmente em crianças menores de um ano de idade, em especial os recém-nascidos prematuros e com baixo peso ao nascimento (BRASIL, 2017b; CDC, 2019; KOUTLAKIS-BARRON; HAYDEN, 2016; TEKE, *et al.*, 2017).

Os procedimentos invasivos necessários para o cuidado do paciente, principalmente os de maior grau de criticidade, são os principais fatores de risco para as IPCS, com estimativa de que 60% dos casos identificados estão associados à cateteres venosos centrais (BRASIL, 2016).

No Brasil, dados do último boletim da Agência Nacional de Vigilância Sanitária identificaram densidade de incidência de IPCS nas unidades de terapia intensiva

(UTI) pediátrica de 5,3 para cada 1000cvc/dia e na UTI neonatal de 9,9 no grupo de recém-nascidos menores de 1000g (BRASIL, 2017c).

A opção de tratamento para as IPCS está diretamente relacionada ao perfil microbiológico do cenário local. No mundo inteiro, um elemento preocupante neste contexto é a emergência de cepas multirresistentes que vem ocorrendo de maneira progressiva nas últimas décadas, demandando medicamentos de amplo espectro, com alto custo e muitas vezes de difícil disponibilidade para todas as faixas etárias, instituições de saúde e regiões do país (BRASIL, 2017a).

O Centro para Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos EUA estima que, anualmente, pelo menos dois milhões de doenças e 23.000 mortes, em todos os continentes, são causadas por bactérias multirresistentes a antibióticos (BRASIL, 2017a; CDC, 2019; ECDC, 2017; HE et al., 2017).

No Brasil, a partir do sistema de vigilância epidemiológica, no ano de 2016, foram avaliados 22.499 casos de IPCS, e a principal etiologia identificada foi a bacteriana, sendo a *Klebsiella pneumoniae* (16,9%), *Staphylococcus coagulase negativo* (16,5%), *Staphylococcus aureus* (13,2%), *Acinetobacter spp.* (12,2%) e *Pseudomonas aeruginosa* (10%), os microrganismos mais frequentes. Quanto ao perfil fenotípico, a resistência à oxacilina foi observada em 74,9% das amostras de *Staphylococcus coagulase negativo* e 57,4% de *Staphylococcus aureus* e a resistência à vancomicina foi observada em 28,8% dos *Enterococcus spp.* Já entre os bacilos gram-negativos, foram observadas altas taxas de resistência aos carbapenêmicos, reportada em 77,4% das amostras de *Acinetobacter spp.* e 39,1% de *Pseudomonas aeruginosa*. Essa frequência de distribuição variou de acordo com a região do país (BRASIL, 2017a; BRASIL, 2017c).

Compreendendo que a aplicação dos conceitos da vigilância epidemiológica a eventos evitáveis é o embasamento para identificação oportuna e a obtenção de informações de qualidade sendo orientados pela magnitude, a severidade, a dimensão e o potencial de disseminação do evento infeccioso, buscou-se estudar o perfil microbiológico e a letalidade das IPCS hospitalares nas crianças menores de um ano de idade para subsidiar a gestão hospitalar no planejamento e implementação de medidas de segurança e qualidade na assistência ao paciente que possam reduzir as IRAS na população infantil, bem como identificar as cepas circulantes mais frequentes no cenário local para orientar a racionalização do uso de

antimicrobianos e assim contribuir com a diminuição do surgimento de cepas multirresistentes.

2 JUSTIFICATIVA

A informação sobre as IRAS é um componente essencial para a democratização e para o aprimoramento da gestão em serviços de saúde, promovendo fundamentos para a intervenção sobre o risco nestes estabelecimentos, antes que o dano alcance o paciente (BRASIL, 2016; BRASIL, 2017a). Portanto, conhecer o desfecho clínico das IPCS na população infantil na Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCMP) permitirá planejar e monitorar de maneira individualizada as medidas de intervenção na qualidade do cuidado ao paciente a partir de dados epidemiológicos próprios do serviço.

As IPCS aumentam o tempo de permanência no serviço de saúde, sendo assim um evento não somente de impacto econômico, por onerar os custos hospitalares, mas também social por alterar a dinâmica familiar, pela necessidade dos pais acompanharem esta criança por um tempo maior que o ciclo habitual da doença, com afastamento do seu convívio social cotidiano, das suas atividades profissionais diárias, com impacto emocional, pela maior dificuldade de compreender o diagnóstico clínico, sofrimento e medo constante pela possibilidade de morte da criança. Conjuntura que faz premissa para o estudo epidemiológico das IPCS para embasar o desenvolvimento de ações que reduzam o risco das IPCS hospitalares (BATISTA FILHO; CRUZ, 2015; SILVA; ALMEIDA, 2016).

Conhecer o perfil microbiológico e de suscetibilidade antimicrobiana das IPCS em determinado local/instituição é norteador para uma terapêutica acertada e segura, reduzindo a morbidade e mortalidade da população, sabendo que a escolha do antibiótico é empírico no início do tratamento, tendo como base estudos epidemiológicos que correlacionam agente etiológico, idade e manifestações clínicas específicas (SBP *et al.*, 2017; TEKE *et al.*, 2017).

A resistência das diversas espécies bacterianas aos antimicrobianos é extremamente variável entre os países e regiões, sendo necessário que as ações de enfrentamento dessa situação e a definição de microrganismos prioritários a serem monitorados sejam planejadas com base nas informações e dados epidemiológicos mundiais, mas também de acordo com a epidemiologia e realidade local, justificando-se a necessidade de conhecer o perfil microbiológico e de suscetibilidade antimicrobiana no cenário desta instituição de saúde para embasar

intervenções efetivas, como o uso discriminado dos antibióticos e controle e a prevenção das IRAS (CDC, 2019).

Sabendo que a infância é o período determinante para o adequado desenvolvimento socioeconômico e cultural do ser humano e que a morbidade das IPCS hospitalares podem afetar tal condição, conhecer o perfil microbiológico, os fatores associados e o desfecho clínico destas infecções na população infantil permitirá investimento em um conjunto de práticas preventivas orientadas por evidência científica, ofertando assistência de melhor qualidade por meio da padronização do cuidado, diminuição da incidência desta nosologia, bem como dos seus impactos na população.

3 OBJETIVO GERAL

Determinar o perfil microbiológico e a taxa de letalidade das infecções primárias de corrente sanguínea hospitalares nas crianças menores de um ano de idade na Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCMP).

3.1 Objetivos específicos

- Determinar a prevalência das infecções primárias de corrente sanguínea hospitalares nas crianças na FSCMP.
- Conhecer o perfil microbiológico das infecções primárias de corrente sanguínea hospitalares nas crianças menores de um ano de idade.
- Identificar o perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos dos microrganismos isolados nas culturas de sangue da população de estudo.
- Identificar o perfil epidemiológico das infecções primárias de corrente sanguínea hospitalares nas crianças menores de um ano de idade.
- Calcular a taxa de letalidade das infecções primárias de corrente sanguínea.
- Avaliar os fatores associados as IPCS e a letalidade destas infecções nas crianças menores de um ano de idade.

4 REFERENCIAL TEÓRICO

4.1 Infecção e mortalidade infantil

Apesar do progresso na redução da mortalidade na infância, nos últimos 25 anos, no mundo inteiro, ainda, anualmente, morrem milhões de recém-nascidos, crianças e adolescentes jovens, principalmente de causas tratáveis, como as doenças infecciosas (SIGAUQUE et al., 2018; UNICEF, 2018a, UNICEF, 2018b).

No ano de 2017, morreram 6,3 milhões de crianças, sendo 5,4 milhões dessas mortes em menores de cinco anos e dentre estas 2,5 milhões ocorreram no primeiro mês de vida, 1,6 milhões na faixa etária de um a 11 meses e 1,3 milhões na de um a 04 anos de idade (UNICEF, 2018a).

A taxa de mortalidade em menores de cinco anos de idade (mortalidade na infância), incluindo as taxas de óbito em menores de um ano de idade (mortalidade infantil) e nos primeiros 28 dias de vida (mortalidade neonatal) constituem indicadores chaves na avaliação da situação de saúde da população. A inclusão destas taxas entre os Objetivos de Desenvolvimento do Milênio para o período 1990-2015 e entre os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável para o período posterior até 2030 atesta a importância destes indicadores de saúde, que podem orientar o desenvolvimento de estratégias preventivas direcionadas à redução do risco de morte nessa faixa etária (CARVALHO, et al., 2015; FRANÇA et al., 2017).

Mundialmente, a taxa de mortalidade na infância, apresentou redução nas duas últimas décadas, porém ainda permanece elevada e a redução foi de maneira desigual em relação as faixas etárias, com grande impacto pela mortalidade neonatal que foi a que apresentou menor porcentagem de redução. No grupo de crianças de um a quatro anos, a redução foi de 60% e de 51% entre as de um e 11 meses de idade, enquanto no período neonatal a mortalidade apresentou uma redução apenas de 41 por cento (BATISTA FILHO; CRUZ; 2015; HAMMOUD et al., 2017; UNICEF, 2018b).

No Brasil, em 25 anos (1990-2015), a taxa de mortalidade infantil acompanhou a tendência mundial e caiu de 47,1 para 13,3 mortes para cada 1.000 nascidos vivos (UNICEF, 2018a). Contudo, em meio à crise econômica, o país entrou em um estado de alerta e em 2016, pela primeira vez em 26 anos, as taxas

de mortalidade infantil e na infância cresceram e com a maior parte dos óbitos concentrada no primeiro ano de vida (FRANÇA et al., 2017).

As doenças infecciosas e as afecções perinatais estão dentre as principais causas do óbito infantil, responsáveis por quase dois terços de todas as mortes das crianças com menos de cinco anos de idade nos países em desenvolvimento enquanto representam menos de 8% na Europa e América do Norte (BATISTA FILHO; CRUZ, 2015; LAUNAY et al., 2014). Em 2017, o relatório do Fundo das Nações Unidas da Infância (UNICEF) apontou a pneumonia, a diarreia e a sepse neonatal como as principais doenças de causa infecciosa que causaram morte em crianças, em regiões em desenvolvimento, seguidas das complicações do parto prematuro (18%) e eventos relacionados ao intraparto (12%) (UNICEF, 2018a; UNICEF, 2018b).

No Brasil, os óbitos por doenças infecciosas transmissíveis permanecem entre as principais 10 causas mais prevalentes, com mudança apenas de posição no “*ranking*” comparando os anos 1999 e 2015, onde a septicemia cresceu no período neonatal, passando de sexta para quarta posição no ano de 2015, dentre as causas mais prevalentes (BRASIL, 2017e; OMS, 2018).

Entende-se como infecção a presença de microrganismos com capacidade de multiplicar-se e deflagrar uma resposta imunológica do hospedeiro em um determinado segmento corporal e como doença infecciosa, quando uma infecção resulta em qualquer mudança no estado de saúde do hospedeiro, tornando parte ou todo o organismo incapaz de desenvolver suas funções normais (MEDEIROS; WEY, 2015). Assim, o processo infeccioso, pode-se dizer que é composto por duas grandes forças antagônicas: os fatores de virulência do microrganismo invasor e os fatores de defesa do hospedeiro.

Compreende-se diante desta premissa, com um sistema imunológico em desenvolvimento, a suscetibilidade das crianças às infecções e doenças infecciosas, (MEDEIROS; WEY, 2015)

Rhie et al. (2017), em um estudo retrospectivo, multicêntrico, realizado no período de 2006 a 2010, na Coreia, observaram a prevalência das infecções bacterianas invasivas em crianças sem outras doenças associadas, a partir de registros microbiológicos e encontraram uma prevalência de 947 casos de infecção bacteriana, 49% no grupo de menores de três meses de idade. No Brasil (Cuiabá), no período de 2007 a 2011, foram registrados 16.156 hospitalizações de crianças

menores de cinco anos, onde 6.258 (38,7%) eram por condições de saúde preveníveis na atenção primária e dentre estas, as principais causas eram as infecciosas (SANTOS, et al. 2015). Em 2017, Pedraza e Araújo (2017) realizaram uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de descrever as principais causas das internações hospitalares em crianças brasileiras e encontraram as doenças infecciosas, pneumonia e gastroenterites, entre as principais causas de internação hospitalar em crianças no Brasil.

4.2 Peculiaridades da resposta imunológica na criança

O sistema imunológico inicia seu desenvolvimento desde as primeiras semanas de vida intrauterina, atingindo sua maturidade plena na adolescência. Os mecanismos inespecíficos, as funções fagocitárias e as ligadas ao sistema complemento desenvolvem-se precocemente, enquanto os mecanismos específicos, responsáveis pela memória imunológica e associados aos linfócitos B, amadurecem mais tardiamente (LAUNAY et al., 2014; MARCONDES et al., 2005; SBP et al., 2017).

No recém-nascido (RN), os órgãos linfoides são pouco desenvolvidos, com linfonodos, tonsilas, adenoides e tecidos linfoides gastrointestinais reduzidos e com as imunoglobulinas, atingindo, em média, 50% dos níveis do adulto apenas por volta dos seis meses de idade (SBP et al., 2017).

As imunoglobulinas também estão alteradas na infância. A imunoglobulina M apesar de ser sintetizada pelo feto a partir de 30 semanas de gestação, atinge cerca de 80% dos níveis do adulto apenas com um ano de idade; já os níveis de imunoglobulina G até os seis meses de idade são mínimos, período denominado de hipogamaglobulinemia fisiológica e já a imunoglobulina A está ausente no RN e com seus níveis de adulto sendo alcançados apenas na adolescência (MARCONDES et al., 2005).

A imunidade celular está diminuída no RN de maneira proporcional a idade gestacional, portanto quanto mais prematuro for o bebê, menor será o número de células. Além disso, os linfócitos nos neonatos tem menor reatividade a antígenos e menor produção de citocinas. Apenas no final dos dois anos de idade que teremos a

maturidade funcional completa dos mecanismos mediados por linfócitos (ROXO JUNIOR; RULLO; VILELA, 2016).

A função neutrofílica no RN também está diminuída, com menor habilidade dessas células em responder a estímulos quimiotáticos. Tendo assim, o feto e o RN, capacidade limitada de mobilizar os neutrófilos durante o processo infeccioso, com concentrações de opsonina limitadas e redução na eficácia da morte intracelular (MARCONDES, *et al.*, 2005; ROXO JUNIOR; RULLO; VILELA, 2016; SBP, *et al.*, 2017).

Em relação aos componentes do sistema complemento também há redução no período neonatal, atingindo os valores dos adultos entre os seis e os 18 meses de idade (LAUNAY *et al.*, 2014).

4.3 Admissões hospitalares na infância

A vulnerabilidade fisiológica da faixa etária pediátrica expõe esta população as internações hospitalares que se tornam ainda mais prevalentes nos países com recursos limitados, onde há restrito acesso aos serviços de saúde e baixa resolutividade da atenção primária associados a condições precárias de saneamento básico, distúrbios da alimentação (desnutrição ou obesidade), doenças crônicas e baixo nível sociocultural dos familiares (PEDRAZA; ARAÚJO, 2017).

Observando a prevalência de hospitalizações pediátricas, Nguyen *et al.* (2017), no Vietnã, identificaram 199.827 internações hospitalares, no período de 2007 a 2014, 44% dos casos ocorreram nos menores de quatro anos de idade e as doenças infecciosas principalmente bacterianas, identificadas como segunda causa mais comum dentre as admissões. No Brasil (Paraná), em um estudo também observacional das hospitalizações na infância, foi observado no período de 2000 a 2015, um total de 1.024.951 hospitalizações em crianças menores de cinco anos, 9,9% (102.016) por condições sensíveis a atenção primária, dentre as quais 1,1% (1.160) ocorreram em menores de um ano, 66,1% (67.444) entre um e dois anos e 32,8% (33.412) entre três e quatro anos e os cinco principais diagnósticos de hospitalização foram: pneumonia bacteriana (38,4%), gastroenterites (35,8%), asma brônquica (8,8%), infecção do trato urinário (7,4%) e deficiências nutricionais (3,8%) (PREZOTTO *et al.*, 2017).

As afecções do período neonatal constituem outra causa importante de internação hospitalar, sobretudo a prematuridade e o baixo peso ao nascimento, que com o desenvolvimento tecnológico, tiveram aumento significativo de sobrevida. Estas condições acabam se contrapondo pelo investimento discordante nos níveis de atenção terciária e primária: maior investimento em tecnologia dura nas unidades de terapia intensiva neonatal, permitindo maior sobrevida para os recém-nascidos prematuros *versus* a precariedade da assistência básica a saúde com a assistência pré-natal insuficiente e de baixa qualidade, aumentando a prevalência da prematuridade (BRASIL, 2006; UNICEF, 2018b).

Nesta conjuntura, tem-se a infecção hospitalar como fator incidente na infância, com grande impacto sobre a letalidade, duração da internação e custos hospitalares, principalmente quando associadas à condições graves com comprometimento do sistema imunológico e somado ao surgimento da resistência a antimicrobianos (CDC, 2019).

As infecções hospitalares são definidas como agravos de causa infecciosa que estão ausentes ou em período de incubação na ocasião da admissão hospitalar ou como infecções que surgem após 48 horas da admissão ou do procedimento realizado no serviço de saúde (MEDEIROS; WEY, 2015; CDC, 2019).

São também convencionadas infecções hospitalares aquelas manifestadas antes de 48 horas de internação, quando associadas a procedimentos diagnósticos e terapêuticos realizados durante este período e as infecções no RN são sempre hospitalares, com exceção das transmitidas de forma transplacentária e quando associadas a bolsa rota superior a 24 horas (BRASIL, 2007; MEDEIROS; WEY, 2015).

O termo “infecções hospitalares”, desde meados do ano 1990, vem sendo incorporado em uma designação conceitual mais ampla: “Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde”, por incorporar as infecções em pacientes submetidos a procedimentos terapêuticos em locais fora do ambiente hospitalar, incluindo assistência domiciliar e clínicas (CDC, 2019; MEDEIROS; WEY, 2015).

4.4 Infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS)

As IRAS são eventos adversos evitáveis dentro da assistência à saúde, que ocorrem 48 horas após admissão hospitalar ou após procedimento clínico/cirúrgico e

muitas vezes relacionadas a um dispositivo clínico, como cateteres e sondas (CDC, 2019; ECDC, 2017). Refletem a qualidade dos serviços de saúde, com repercussão direta na segurança do cuidado ao paciente e impacto na população, nos sistemas de saúde e países (BRASIL, 2016; BRASIL, 2017b; ARAÚJO; PEREIRA, 2017).

As IRAS são universais, acometendo indivíduos do mundo inteiro. A OMS estima que 7% dos pacientes internados em hospitais de países de alta-renda irão adquirir alguma infecção durante a permanência hospitalar e esta porcentagem sobe para 10% nos países com recurso limitado (OMS, 2018).

Nos Estados Unidos da América (EUA), a prevalência de IRAS em 2011 foi de 4%, em 2015 reduziu para 3% e apesar de muitos progressos na prevenção das infecções hospitalares, ainda hoje, um a cada 31 pacientes internado é acometido por um episódio de IRAS por dia (CDC, 2019; MAGILL *et al.*, 2018). Na Europa, um a cada 15 pacientes hospitalizados, diariamente é acometido por algum tipo de IRAS (ECDC, 2017).

No Brasil, como um país em desenvolvimento, a prevalência de IRAS é bastante elevada. Estima-se que 14% dos pacientes serão acometidos por uma infecção durante a internação hospitalar. Ainda na década de 90, um estudo pioneiro no Brasil sobre prevalência das IRAS, já mostrava uma taxa elevada: 15% em 99 hospitais brasileiros (BRASIL, 2017b).

Reconhecendo o fenômeno das IRAS como grave problema de saúde pública, a OMS preconizou que os países desenvolvessem um plano de controle e prevenção das IRAS, estando alinhado com os demais objetivos em saúde da região.

O Brasil, nos últimos 20 anos, vem se organizando, desenvolvendo estratégias que controlem e minimizem os impactos das IRAS na saúde da população.

Em 1988, foi criado o Programa Nacional de Controle de Infecção Hospitalar (PNCIH) sendo ressaltada a necessidade de implementação de comissões nacionais de prevenção de controle de IRAS. Outras diretrizes emergiram a partir deste programa: (a) a vinculação da acreditação hospitalar à presença de programa de prevenção e controle de IRAS; (b) a inclusão do tema nos currículos das ciências da saúde e programas de educação continuada; (c) a cooperação entre instituições estatais e universidades nas investigações epidemiológicas; (d) a identificação de laboratórios de referência regional em microbiologia e (e) a instituição de grupos de

trabalho voltados ao uso racional de antimicrobianos e diagnóstico microbiológico de IRAS. Entretanto, apesar dos muitos avanços no setor, ainda não foram alcançadas em sua plenitude as recomendações apontadas nessa conferência (ANVISA, 2004; ARAUJO; PEREIRA, 2017; PADOVEZE; FORTALEZA, 2014)

Em 1997, foi determinada pela Lei nº 9.431/1997 a obrigatoriedade da manutenção pelos hospitais do país, do Programa de Controle de Infecções Hospitalares (PCIH), considerando que as infecções hospitalares constituem risco significativo à saúde dos usuários dos hospitais, e sua prevenção e controle envolvem medidas de qualificação de assistência hospitalar, da vigilância sanitária e outras, tomadas no âmbito do Estado, do Município e de cada hospital e para atender estas determinações, foi instituída a Portaria/MS nº 2.616/1998 regulamentando que hospitais de todo território nacional deveriam constituir Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH), órgão de assessoria à autoridade máxima da instituição e de execução das ações de controle de infecção hospitalar, para a adequada execução do PCIH. Em 2000 foi estabelecida a RDC nº 48/2000 que sistematiza a avaliação do cumprimento das ações deste programa (BRASIL, 1997, 1998, 2000; PADOVEZE; FORTALEZA, 2014).

A partir de 2000, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) assumiu as interfaces com os demais órgãos de saúde e ficou responsável pelo PNCH (PADOVEZE; FORTALEZA, 2014).

As IRAS de maior prevalência e consideradas de grande impacto na saúde pública são as: infecções primárias de corrente sanguínea (IPCS) relacionada a cateter venoso central, infecções de sítio cirúrgico (ISC), infecções do trato urinário associada à cateter vesical (ITU-AC) e pneumonias associadas a ventilação mecânica (PAV) (BRASIL, 2017a; CDC, 2019; ECDC, 2017).

Em 2001, a ANVISA criou um projeto de diagnóstico do controle de IRAS e iniciou sua abordagem com a avaliação das condições e dos perfis dos hospitais brasileiros. A partir deste projeto, identificou importantes fragilidades para a ocorrência das IRAS no país: um terço dos hospitais não possuía suporte de laboratório de microbiologia, sendo 46% desta proporção localizada na região norte/nordeste, 76% das instituições não tinham CCIH nomeada, 77% não realizavam vigilância epidemiológica, 77% não possuíam um programa de controle de IRAS, 44% não realizavam treinamentos específicos e menos de 50% aplicava medidas de contenção de surtos (BRASIL, 2006).

Em 2012, foi publicada a Portaria nº1218/2012 que instituiu a Comissão Nacional de Prevenção e Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (CNCIRAS) com a finalidade de assessorar o fomento das diretrizes e normas de controle das IRAS e em 2013, esta comissão lançou a primeira versão do Programa Nacional de Prevenção e Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (PNPCIRAS) que traçou quatro grandes objetivos para o Brasil, para os anos de 2013 a 2015: 1) reduzir Infecções Primárias da Corrente Sanguínea (IPCS); 2) reduzir Infecções do Sítio Cirúrgico (ISC); 3) estabelecer mecanismos de controle sobre a resistência microbiana em serviços de saúde e; 4) aumentar o índice de conformidade do PNPICIRAS, segundo os critérios da OMS (BRASIL, 2012; BRASIL, 2016).

Outra ação de destaque foi a execução da primeira etapa do Projeto Estados em Foco, tendo como principais objetivos: realizar diagnóstico situacional por cada estado brasileiro, promover o alinhamento de ações entre os Programas Estaduais e o PNPICIRAS e identificar necessidades estratégicas para futuras ações. Essa primeira etapa foi realizada nas regiões norte e nordeste. A segunda etapa desse projeto teve início em 2016 e está em andamento nas regiões sul, sudeste e centro-oeste (BRASIL, 2016).

Em 2016, o PNPICIRAS foi atualizado com metas de diagnóstico, notificação e controle das IRAS até o ano de 2020 (Quadro 1).

Quadro 01– Plano de Ação do PNPICIRAS 2016-2020 (PNPICIRAS, 2016).

<p>Meta 1 - Até 2020, 80% de todos os hospitais com leitos de UTI (adulto, pediátrico ou neonatal) notificando os seus dados de Infecção Primária da Corrente Sanguínea (IPCS) associada à cateter venoso central (CVC) com regularidade de notificação de 10 a 12 meses do ano.</p>
<p>Meta 2 - Até 2020, 80% de todos os hospitais com leitos de UTI (adulto, pediátrico ou neonatal) notificando os seus dados de Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica (PAV), Infecção do trato urinário (ITU) associado à sonda vesical de demora (SVD) com regularidade de notificação de 10 a 12 meses do ano</p>
<p>Meta 3 - Até 2020, 80% dos hospitais que realizam parto cirúrgico notificando os seus dados de infecção em cesariana nos 10 a 12 meses do ano.</p>

Fonte: BRASIL, 2016.

Para alcançar estas metas até 2020, o plano de ação global do PNPCIRAS estabeleceu cinco objetivos estratégicos: 1) melhorar a consciência e a compreensão da resistência antimicrobiana; 2) fortalecer o conhecimento através da vigilância e investigação; 3) reduzir a incidência de infecção através de saneamento eficaz, higiene e medidas de prevenção de infecção; 4) otimizar a utilização de agentes antimicrobianos na saúde humana e animal e 5) garantir o investimento sustentável em novos medicamentos, diagnósticos, vacinas e outras intervenções para as necessidades de todos os países (BRASIL, 2016).

4.5 infecções primárias de corrente sanguínea

4.5.1 Definição e epidemiologia

As IPCS estão dentre os principais tipos de IRAS destacados na literatura e são definidas como a presença de um agente patogênico, bactéria ou fungo, em uma ou mais cultura de sangue, sendo o microrganismo identificado não relacionado a outro foco infeccioso (CDC, 2019; BRASIL, 2017a, ECDC, 2017).

O Centro de Prevenção e Controle de Infecções (CDC) dos EUA, em janeiro de 2019, definiu três critérios para diagnosticar IPCS, considerando a faixa etária, a necessidade de confirmação laboratorial com isolamento do microrganismo e avaliação do tipo de microrganismo isolado na cultura de sangue (Quadro 02).

Quadro 02- Critérios de infecção de corrente sanguínea laboratorialmente confirmada.

CRITÉRIO	DEFINIÇÃO
Critério 1	Paciente de qualquer idade com agente patogênico identificado em uma ou mais hemoculturas E O microrganismo identificado não está relacionado a outro foco infeccioso ¹ .
Critério 2	Paciente de qualquer idade com pelo menos um dos seguintes sinais ou sintomas: · Febre (>38°C), Calafrios, Hipotensão (pressão sistólica ≤ 90 mmHg) E Duas ou mais hemoculturas coletadas em momentos distintos ² no mesmo dia ou no máximo no dia seguinte, positivas para agentes contaminantes de pele: <i>Corynebacterium</i> spp. (exclui C.diphtheriae), <i>Bacillus</i> spp. (exclui <i>B. anthracis</i>),

	<p><i>Propionibacterium spp.</i>; <i>Staphylococcus coagulase negativa</i>, <i>Streptococcus</i> do grupo viridans, <i>Aerococcus spp.</i> e <i>Micrococcus spp.</i></p> <p>E</p> <p>O microrganismo identificado não está relacionado a outro foco infeccioso¹.</p>
Critério 3	<p>Crianças ≤ 1ano com pelo menos um dos seguintes sinais ou sintomas: Febre (>38°C), Hipotermia (<36°C), Apnéia, Bradicardia</p> <p>E</p> <p>Duas ou mais hemoculturas coletadas em momentos distintos² no mesmo dia ou no máximo no dia seguinte, positivas para agentes contaminantes de pele: <i>Corynebacterium spp.</i> (exclui <i>C.diphtheriae</i>), <i>Bacillus spp.</i> (exclui <i>B. anthracis</i>), <i>Propionibacterium spp.</i>, <i>Staphylococcus coagulase negativa</i>, <i>Streptococcus</i> do grupo viridans, <i>Aerococcus spp.</i> e <i>Micrococcus spp.</i></p> <p>E</p> <p>O microrganismo identificado não está relacionado a outro foco infeccioso.</p>
<p>1- Outro foco infeccioso se aplica quando o paciente tem critério epidemiológico para outro tipo de infecção E a cultura do sitio específico + hemocultura possui pelo menos um agente em comum</p> <p>OU - a hemocultura positiva é um elemento que define o sitio específico e é coletada dentro do período de janela para a datada infecção.</p> <p>2- Nos critérios 2 e 3, a frase “duas ou mais hemoculturas coletadas em momentos distintos” significa que as amostras de sangue de pelo menos duas coletas separadas foram obtidas no mesmo dia ou no dia seguinte OU que foram coletadas de forma a sugerir que houve dois preparos diferentes do sitio de coleta. Desta forma, reduz-se o risco de contaminações de coleta ser consideradas ICS. Por exemplo, duas coletas de sangue de diferentes sítios (diferentes punções venosas, a combinação de uma punção venosa e coleta de um lúmen do cateter central, ou coleta de dois lumens diferentes de um mesmo cateter central) ou de um mesmo sitio em diferentes horários foram preparadas de forma separadas.</p>	

Fonte: ILAS, 2019.

No Brasil, a ANVISA lançou em 2017, um caderno com critérios diagnósticos para IRAS, com o objetivo de homogeneizar as definições e diminuir as dificuldades e erros durante a notificação epidemiológica e considera para definição de IPCS os mesmos critérios do CDC.

As IPCS podem ser adquiridas na comunidade ou em estabelecimentos de saúde, sendo consideradas comunitárias quando o isolamento da bactéria no

sangue aconteceu antes das 48 horas da admissão hospitalar e nosocomiais ou hospitalares quando o isolamento do microrganismo aconteceu após as 48 horas da admissão, exceto nos RNs, que são sempre hospitalares, exceto quando há diagnóstico de infecção transplacentária, com bolsa rota com mais de 24 horas (MARRA et al., 2011; BRASIL, 2017a, BRASIL, 2017b, CDC, 2019; OPAS, 2017).

As infecções do tipo hospitalares estão diretamente relacionadas com o aumento do tempo de permanência no ambiente hospitalar e consequente aumento dos custos à saúde e exposição do paciente a microrganismos mais patogênicos, principalmente os de maior resistência antimicrobiana contribuindo para maior morbidade e mortalidade.

As IPCS são agravos monitoradas por sistemas de vigilância epidemiológica e de notificação obrigatória mundialmente, apenas diferindo entre os países a recomendação de notificação obrigatória para os casos associados ou não a cateteres venosos centrais e de necessitar de confirmação clínica ou laboratorial (CDC, 2019; ECDC, 2017; BRASIL, 2019).

A partir da notificação dos dados obtidos com a vigilância dos indicadores epidemiológicos nacionais prioritários nos serviços de saúde é possível traçar o perfil de prevalência das IPCS, dos principais microrganismos causadores destas infecções, do perfil de resistência aos antimicrobianos e verificar as tendências geográficas, identificando microrganismos e mecanismos de resistência emergentes (BRASIL, 2019).

Nos EUA, o *National Healthcare Safety Network (NHSN)* é o sistema de vigilância epidemiológica que recebe as notificações das IPCS associadas ou não a dispositivos venosos centrais (CDC, 2019). Na Europa o sistema de notificação é o *Tessy*, do *European Centers for Disease Control and Prevention (ECDC)*, que faz a vigilância epidemiológica das IRAS, incluindo as IPCS hospitalares também associadas ou não a cateteres centrais (ECDC, 2017).

No Brasil, a Anvisa, é a agência responsável pela vigilância das IPCS, e até 2017, orientava que duas modalidades distintas deveriam ser notificadas: IPCS laboratorialmente confirmada (IPCSL), quando a presença de microrganismos em hemocultura se faz sempre necessária, e IPCS com confirmação clínica, que substituía o isolamento de microrganismos no sangue por marcadores clínicos. No entanto, devido a subjetividade do critério IPCS apenas com sinais e sintomas clínicos e a necessidade de se adaptar as novas recomendações internacionais,

passou, a exigir a notificação das IPCSL para todos os pacientes, exceto os RNs, pela grande dificuldade de coleta de amostra de sangue (BRASIL, 2017a).

Em março de 2019, a ANVISA atualizou os critérios diagnósticos das IRAS de notificação obrigatória ao Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica, organizando o siglário nacional e ratificando a necessidade de cultura de sangue para as IPCS em hospitais com leitos de UTI adulto, pediátrica e inclusive neonatal (BRASIL, 2019).

Em relação a incidência de IPCS sabe-se que há diferença entre os países de alta renda e os de recursos limitados, por toda as peculiaridades da conjuntura social e econômica destas regiões (DRAMOWSKI *et al.*, 2015; ROSENTHAL, *et al.* 2016; SILVA *et al.*, 2018; TEKE *et al.*, 2017).

Nos EUA, em 2011 e em 2015 a prevalência de IPCS foi de 11,9% e 11% respectivamente. Em 2017, a partir de uma avaliação de dados de 3500 hospitais a incidência média de IPCS foi de 0,81. Comparando estes resultados com o ano de 2016 houve uma redução de 19% na incidência de IPCS nos hospitais norte-americanos, mas ainda assim estas infecções a cada ano resultam em milhões de mortes e oneram em bilhões de dólares o custo da saúde hospitalar (CDC, 2019; MAGILL *et al.*, 2018).

Na Europa, no período de 2016 a 2017, foram avaliados 310.655 pacientes de 1209 hospitais e 177.238 pacientes de 2222 casas de saúde de longa permanência. Nos hospitais, dentre os 19.626 casos de IRAS, a prevalência das IPCS foi de 10,8%, com variação de 4,4% a 7,1% em relação aos hospitais de cuidado primário e terciário, respectivamente. Nas casas de saúde de longa permanência, a taxa de IPCS ficou entre 0,9% e 8,5%, sendo a maior taxa relacionada à superlotação. (ECDC, 2019).

Na África do Sul, no período de 2011 a 2012, em uma coorte retrospectiva com 693 pacientes, o risco de IPCS foi de 16 casos para cada 1000 admissões (LOCHAN *et al.*, 2017).

No Brasil, um estudo multicêntrico, prospectivo, nos anos de 2007 a 2010, identificou taxa de prevalência de IPCS de 44,6%, a partir da avaliação de 2563 casos de infecção de corrente sanguínea, oriundos de 16 hospitais das cinco regiões do país (MARRA *et al.*, 2011).

No ano de 2010, a ANVISA iniciando a vigilância obrigatória das IRAS no país, a partir da notificação das IPCS, recebeu notificações referentes a 690

hospitais, totalizando 18.370 casos de IPCS que ocorreram no período de janeiro a dezembro de 2010: 10.889 (59,3%) em UTI adulto; 1.525 (8,3%) em UTI pediátrica; 5.956 (32,4%) em UTI neonatal. A proporção de IPCS notificadas com confirmação laboratorial foi de 42,9% no geral, 40,7% em UTI adulto, 24,7% em UTI pediátrica e 51,5% em UTI neonatal (BRASIL, 2011).

4.5.2 Fatores de risco para IPCS hospitalar e letalidade na criança

A faixa etária pediátrica, a permanência em UTI, a exposição prolongada a dispositivos vasculares e a presença de comorbidades estão dentre os principais fatores de risco para IPCS e relacionados a maior taxa de mortalidade (BRASIL, 2017a; DOI *et al.*, 2016; SILVA *et al.*, 2018).

As crianças menores de um ano de idade, são as mais expostas a episódios de IPCS, principalmente a faixa etária neonatal, que quanto menor a idade gestacional, maior suscetibilidade as infecções graves (BRASIL, 2014).

Além da exposição as IPCS hospitalares pela imaturidade fisiológica do sistema imunológico, as crianças tem maior necessidade de procedimentos invasivos e quanto menor a criança maior a chance do uso de cateteres centrais para infusão de medicações; podem sofrer alteração da flora bacteriana por aquisição da flora hospitalar e são impactadas pela alteração do peso, como os RNs de extremo baixo peso ao nascimento (LABI *et al.*, 2016; LIN *et al.*, 2015; OPAS, 2017).

A admissão das crianças em UTI por aumentar a chance de uso de dispositivos invasivos e de infecções por germes multirresistentes a terapêutica convencional constituem mais um fator de risco as IPCS (ARAÚJO; PEREIRA, 2017; FERNANDES *et al.*, 2019; LA TORRE; BRADANZI; TROSTER, 2018).

Outros fatores relacionados ao local de internação elevam o risco para infecção, como: desproporção entre números de crianças internadas e número de profissionais da equipe de saúde e o número de clientes internados acima da capacidade local (KOUTLAKIS-BARROS; HAYDEN, 2016).

A taxa de mortalidade relacionada as IPCS foi avaliada em um estudo multicêntrico do *International Nosocomial Infection Control Consortium* (INICC) que incluiu 43 países em desenvolvimento, no período de 2007 a 2012, e foi identificada taxa de 17,9% entre os RNs que desenvolveram IPCS associada à CVC comparado

com 6,2% de mortalidade no grupo que não desenvolveu IPCS (ROSENTHAL *et al.*, 2016).

Outro estudo realizado pelo INICC, em 2017, que também avaliou RNs internados em UTI de 50 países em desenvolvimento, encontrou uma taxa de mortalidade de 29,7% dentre os que desenvolveram IPCS (INICC, 2017).

Na Suécia, em uma coorte retrospectiva, 1097 crianças (0-17anos) com IPCS foram avaliadas. A taxa de mortalidade nas UTI neonatais foi de 14,4% e de 25% no grupo de crianças admitidas na UTI pediátrica com alguma comorbidade. A faixa etária neonatal, internação em UTI, presença de comorbidade foram fatores associados as IPCS por Gram-negativos (LUTHANDER *et al.*, 2013).

Na África do sul, em um estudo retrospectivo, foram avaliados 864 episódios de IPCS, em um hospital de referência pediátrico, e 57,4% dos pacientes com IPCS tinham em média 7,5 meses de idade. A taxa de mortalidade geral foi de 20,4% (176/864) com a maior proporção associada a crianças menores de um ano de idade (22%) (DRAMOWSKI *et al.*, 2015).

Na Turquia, foram avaliados 209 episódios de IPCS causadas por bactérias gram-negativas em crianças hospitalizadas, 43,2% dos casos também ocorreram em crianças menores de um ano de idade e a taxa de mortalidade em 28 dias após IPCS foi de 16,3% (TEKE *et al.*, 2017).

Os cateteres venosos centrais desempenham um papel importante no tratamento de pacientes hospitalizados, especialmente aquelas que apresentam doença crítica. O uso do CVC é o fator de risco para IPCS mais documentado nas últimas décadas (BRASIL, 2017a; DOI *et al.*, 2016; SILVA *et al.*, 2018). Sendo considerado como IPCS associada a CVC quando a infecção ocorre após 48 horas do uso do dispositivo ou em até 24 horas após a sua retirada (BRASIL, 2019).

Zhang *et al.*, em (2018), na China, conduziu um estudo de caso controle comparando IPCS causadas por cepas de *Klebsiella pneumoniae* sensíveis e cepas resistentes a carbapenêmicos em 138 crianças e observou o uso de CVC associado a 78% do total de casos, sendo 94,4% no grupo com cepas de *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenêmicos.

Em Ohio, Chan *et al.*(2015), em uma coorte retrospectiva de 10 anos, avaliou casos de IPCS por *Candida* sp. e encontrou 106 casos sendo 96,2% associado a CVC.

No Brasil, a vigilância epidemiológica foi iniciada pelas IPCS associadas a CVC visto a maior prevalência desta síndrome no ambiente hospitalar. Marra, *et al.*(2011), em um estudo multicêntrico, nas cinco regiões do Brasil, observaram a presença de CVC em 70,3% dos 2688 casos. Em 2015, avaliando 137 casos de IPCS causados por *Candida sp.*, 88% dos casos tinham CVC (DOI *et al.*, 2016).

Ainda no Brasil, Silva *et al.*(2018), no estado de São Paulo, identificaram a IPCS clínica (18,7%) e a IPCS relacionada a cateteres venosos (18,5%) ocupando o primeiro e segundo lugares das IRAS mais frequentes, respectivamente e com uma densidade média de IPCS/CVC na população neonatal de 31,03 episódios/1000 dias de CVC. Outro estudo em São Paulo, realizado em quatro UTIs pediátricas, avaliou 170 crianças com CVC por mais de 24 horas e IPCS associada ao cateter foi desenvolvida em 18% dos pacientes, com taxa de letalidade de 12,9% comparado com 10,7% do grupo que não desenvolveu IPCS (LA TORRE *et al.*, 2018).

Outros fatores são relatados em associação com IPCS hospitalares como uso de nutrição parenteral e ventilação mecânica, situações que geralmente estão associados a pacientes críticos (MARRA, *et al.*, 2011; DOI *et al.*, 2016).

4.5.3 Patogenia e sinais e sintomas das IPCS

As IPCS são caracterizadas pela identificação de um microrganismo patogênico na corrente sanguínea que não está relacionado a outra doença infecciosa e que é capaz de deflagrar uma resposta inflamatória sistêmica (CDC, 2019).

Estas infecções podem preceder ou seguir uma doença infecciosa localizada, como endocardite, infecção do trato urinário, meningite, dentre outras, porém quando acontecem concomitante com outras doenças são denominadas de infecção secundária de corrente sanguínea (VISCOLI, 2016).

A resposta inflamatória celular desencadeada pelas toxinas do patógeno será responsável pelos sintomas e sinais clínicos. Estas manifestações serão o disparador para iniciar a investigação diagnóstica, com a coleta de exames laboratoriais, como a cultura de sangue (DONG, CAO, ZHENG, 2017; OPAS, 2017; VISCOLI, 2016).

Os sinais clínicos mais comuns das IPCS na criança são inespecíficos como febre (>38°) ou hipotermia, redução do volume urinário, hipotensão (pressão sistólica

<90mmHg), bradicardia ou taquicardia (BRASIL, 2017b; CDC, 2019). No período neonatal, a gama de sinais e sintomas é mais ampla e é ressaltado: hipoatividade, instabilidade térmica, intolerância à glicose/hiperglicemia, apnéia, desconforto respiratório, intolerância alimentar, sangramento e instabilidade hemodinâmica (DAVIS, *et al.*, 2017; PUOPOLO *et al.*, 2018; YUSEF *et al.*, 2018).

As infecções na infância têm caráter dinâmico e complexo, com peculiaridades aos diferentes grupos etários no que diz respeito a variações fisiológicas dos sinais vitais, aos diferentes agentes infecciosos e fatores predisponentes tornando a evolução clínica preocupante, por ser rápida e grave, podendo evoluir para síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), sepse, sepse grave e choque séptico (DAVIS *et al.*, 2017; ILAS, 2019; LABI *et al.*, 2016).

A SIRS na pediatria é definida como a presença de pelo menos dois dos seguintes critérios, sendo que um deles deve ser alteração da temperatura ou do número de leucócitos: alteração de temperatura corpórea, hipertermia ou hipotermia; taquicardia ou bradicardia; taquipnéia ou necessidade de ventilação mecânica para um processo agudo não relacionado à doença neuromuscular de base ou necessidade de anestesia geral; alteração de leucócitos – leucocitose ou leucopenia não secundárias à quimioterapia, ou presença de formas jovens de neutrófilos no sangue periférico (ILAS, 2019; MEDEIROS; WEY, 2015).

Sepse caracteriza-se pela presença de dois ou mais sinais de SIRS, sendo um deles hipertermia/hipotermia e/ou alteração de leucócitos, concomitantemente à presença de quadro infeccioso confirmado ou suspeito (ILAS, 2019).

Sepse grave em pacientes pediátricos caracteriza-se pela presença de sepse e disfunção cardiovascular ou respiratória ou duas ou mais disfunções orgânicas que estão demonstradas no quadro 03, como a alteração renal que se caracteriza por aumento da creatinina maior ou igual a 2 vezes que o limite superior para idade ou aumento de creatinina de 2 vezes em relação ao basal. Entretanto, para fins práticos qualquer disfunção orgânica associada a infecção suspeita ou confirmada caracterizará sepse grave (ILAS, 2019).

Quadro 3 – Critérios para definição de disfunção orgânica em pediatria

SISTEMAS	DISFUNÇÕES
Cardiovascular	Apesar da administração de fluidos endovenosos $\geq 40\text{mL/kg}$ em uma hora,

	<p>presença de:</p> <ul style="list-style-type: none"> - hipotensão arterial, definida como pressão arterial sistólica (PAS) < percentil 5 para idade ou PAS < 2 desvios padrão abaixo do normal para a idade (quadro 2) OU - necessidade de medicação vasoativa para manter a PAS dentro dos valores normais (exceto dopamina < 5µg/Kg/min) OU - dois dos seguintes parâmetros de perfusão orgânica inadequada: <ul style="list-style-type: none"> ° tempo enchimento capilar (TEC) prolongado; ° diferença entre a temperatura central e a periférica > 3° C; ° oligúria (débito urinário < 1,0 mL/kg/h) ° acidose metabólica inexplicável: déficit de bases > 5,0mEq/L; ° lactato acima de 2 vezes o valor de referência.
Respiratória	<p>PaCO₂> 20 mmHg acima da PaCO₂ basal OU</p> <ul style="list-style-type: none"> - PaO₂/FiO₂< 300 na ausência de cardiopatia cianótica ou doença pulmonar pré-existente OU - Necessidade de FiO₂> 50% para manter SatO₂≥ 92% OU - Necessidade de ventilação não invasiva (VNI) ou ventilação mecânica (VM).
Neurológica	<p>Escala de coma de Glasgow (ECG) ≤ 11 OU</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alteração aguda do nível de consciência

	com queda ≥ 3 do nível anormal da ECG basal.
Hepático	Aumento significativo de bilirrubinas totais (≥ 4 mg/dL) OU - ALT/TGP ≥ 2 vezes maior que o limite superior para idade
Renal	Creatinina ≥ 2 vezes que o limite superior para idade OU - Aumento de creatinina de 2 vezes em relação ao basal.
Hematológico	Plaquetas $< 80.000/mm^3$ ou redução de 50% no número de plaquetas em relação ao maior valor registrado nos últimos 3 dias OU - Alteração significativa de RNI (> 2).

PAS: pressão arterial sistólica, TEC: tempo enchimento capilar, ECG: escala de coma de Glasgow, PaCO₂:pressão parcial de CO₂ em sangue arterial, PaO₂:pressão parcial de O₂ em sangue arterial, FiO₂:Fração inspirada de O₂, SatO₂ : Saturação de O₂, VNI: ventilação não invasiva, VM: ventilação mecânica, ALT: alanina aminotransferase, TGP: enzima transaminase glutâmico pirúvica, RNI: Razão Normalizada Internacional.

Fonte: ILAS, 2019.

Choque séptico é definido na população pediátrica como sepse com disfunção cardiovascular, sendo, para fins práticos, caracterizado por hipoperfusão não responsiva à volume (ILAS, 2019; OPAS, 2017; RIBEIRO *et al.*, 2019).

Deste modo, as IPCS podem evoluir rapidamente com uma disfunção orgânica grave e dentre elas a injúria renal aguda que é um fator significativo que contribui para a morbidade e mortalidade de crianças e neonatos hospitalizados em UTI, particularmente os prematuros e com baixo peso ao nascimento (LEE, *et al.*, 2017).

Em relação a via de transmissão, após o nascimento, o processo de colonização pode ocorrer através do contato direto com a mãe, familiares e equipe da unidade neonatal ou por contato indireto através de objetos inanimados como termômetros, estetoscópios e transdutores, que é a via de contaminação mais comum na população pediátrica (MARCONDES, 2005; OPAS, 2017).

Outras formas de transmissão devem ser consideradas: fluidos contaminados, como sangue e hemoderivados; medicações; nutrição parenteral; leite materno; fórmulas lácteas; a via respiratória, principalmente em surtos de infecções virais, como de influenza e adenovírus e uso de dispositivos intravasculares (KLOUTAKIS-BARRON; HAYDEN, 2016; OPAS, 2017).

Em relação aos dispositivos intravasculares, sabe-se que são amplamente utilizados na prática clínica, podendo ser tunelizados para indicações de longo prazo (semanas a meses), como hemodiálise e quimioterapia, e não tunelizados, representados principalmente pelos cateteres venosos centrais (RIBEIRO *et al.*, 2019).

Os tipos de CVC comumente utilizados em pediatria e neonatologia são o cateter central de inserção periférica (PICC), cateteres de inserção central e o cateter venoso umbilical (CVU). Tais dispositivos permitem administração contínua de fluidos intravenosos e de medicamentos, nutrição parenteral, monitorização hemodinâmica e em alguns casos transfusão de hemoderivados (ARAÚJO *et al.*, 2017).

Apesar das vantagens do CVC, há riscos de complicações associados à sua utilização, tais como tromboembolismo venoso, hemorragia e infecção, sendo as IPCS as mais frequentes, com prolongamento do período de internação e aumento significativo em relação aos custos da assistência (ARAÚJO *et al.*, 2017; RIBEIRO *et al.*, 2019).

A patogênese das IPCS associadas ao cateter envolve a relação entre cateter, paciente e microrganismo, decorrentes na grande maioria dos casos da manipulação inadequada pelo não cumprimento das precauções assépticas recomendadas para acessar estes dispositivos (IHI, 2008; FERNANDES *et al.*, 2019).

Pode ocorrer a produção de um biofilme, constituído por uma aglutinação de células bacterianas aderidas a uma matriz composta por polissacarídeos extracelulares gerados por estes próprios microrganismos. Neste complexo as

bactérias que não são virulentas se tornam patogênicas pelo biofilme impedir que as células de defesa e os antimicrobianos acessem esses agentes, impossibilitando sua remoção e quando há intensa proliferação desses microrganismos, partículas ainda podem ser liberadas na corrente sanguínea (HADDADIN; REGUNATH, 2019; RIBEIRO *et al.*, 2019).

E as IPCS associadas a cateter que ocorrem em período superior a 10 dias da implantação do dispositivo, geralmente são atribuídas a colonização da conexão (hub) do cateter. Somado a isso, a infusão de soluções contaminadas pode também ser considerada como uma causa mesmo menos comum no desencadeamento dessas infecções (HADDADIN; REGUNATH, 2019).

Além das fontes exógenas que estão dentre as principais responsáveis por surtos epidêmicos de IPCS, temos a própria microbiota da criança que sofre ação direta da pressão seletiva de antibióticos e assim tornando-se patogênica, sendo responsável pela manutenção da endemicidade das infecções hospitalares.

4.5.4 Epidemiologia dos patógenos que causam IPCS e resistência microbiana

Bactérias, fungos e vírus estão envolvidos na etiologia das IPCS e irão variar de acordo com fatores demográficos e clínicos, como: origem da infecção, se comunitária ou hospitalar, faixa etária da população acometida, presença de fatores de risco e comorbidades associadas, unidade de internação, região geográfica e condições socioeconômicas (FOX-LEWIS, *et al.*, 2018; LUTHANDER *et al.*, 2013).

As bactérias gram-positivas eram as mais frequentemente relacionadas às IPCS, porém a prevalência das bactérias gram-negativas e os fungos, ao longo das duas últimas décadas, cresceu bastante sendo descritos como os principais microrganismos envolvidos na gênese destas infecções diferindo de acordo com as condições locais e temporais (SOFTIC *et al.*, 2017; VISCOLI, 2016).

Na África do Sul, nas IPCS em crianças menores de um ano de idade, as bactérias gram-negativas predominaram (60,2%), seguidas das bactérias gram-positivas e fungos (DRAMOWSKI *et al.*, 2015). Na Turquia, Yusef *et al.* (2018), também avaliando IPCS em crianças, encontraram as bactérias gram-negativas como mais prevalentes (62% dos casos). Já na República de Gana, Labi *et al.* (2016) encontraram maior prevalência de bactérias gram-positivas, 80,6% de 1763

IPCS em neonatos, seguido de 18,7% de bactérias gram-negativas e 0,7% de fungos.

No Brasil, Silva *et al.* (2018), no estado de São Paulo, estudando IPCS em neonatos encontraram os microrganismos gram-negativos (53%) como mais frequente. No estado de Minas Gerais (Brasil), Romanelli *et al.* (2013) também em neonatos, encontraram prevalência de 44% de bactérias gram-positivas, 42,9% de bactérias gram-negativas e 14% de fungos.

Dentre as bactérias gram-positivas as mais frequentes são dos gêneros *Staphylococcus* e *Enterococcus*. Já no grupo das gram-negativas as bactérias da família *Enterobacteriaceae*, *Klebsiella pneumoniae* (*K.pneumoniae*), *Escherichia coli* (*E.coli*), *Serratia marsecens* (*S.marsecens*), *Enterobacter sp.* são as mais prevalentes e dentre o grupo das bactérias não fermentadoras, a espécie *Acinetobacter baumannii* (*A.baumannii*) e *Pseudomonas aeruginosa* (*P.aeruginosa*) são as de maior prevalência. E dentre os fungos, o gênero *Candida* está presente na maioria dos casos (BRASIL, 2007; DONG; CAO; ZHENG, 2017).

Em relação as mudanças do perfil microbiológico das IPCS, a resistência antimicrobiana é a mais significativa, especialmente dentre as bactérias gram-negativas, devendo ser considerada em toda avaliação diagnóstica e terapêutica, sabendo que é uma condição que impacta negativamente a evolução clínica, principalmente, no tempo de internação, nos custos hospitalares e na letalidade (FOX-LEWIS *et al.*, 2018; TEKE *et al.*, 2017; VISCOLI, 2016).

As IPCS hospitalares são as mais correlacionadas a cepas com elevado perfil de resistência. Dois principais mecanismos estão envolvidos na emergência destas cepas: a produção de beta-lactamase de espectro estendido (*ESBL*) e a produção de metalo-betalactamases (BUYS *et al.*, 2016; VISCOLLI, 2016).

Com o crescimento da resistência antimicrobiana, a terapêutica empírica precoce é dramaticamente ameaçada pela diminuição da eficácia de antibióticos comuns da prática clínica, como as cefalosporinas de terceira geração que são ineficazes nas cepas de bactérias produtoras de *ESBL* (BRASIL, 2007; COHEN; LIUN; LARSON, 2017).

O combate a esta ameaça global da resistência antimicrobiana é uma preocupação mundial, deflagrando várias iniciativas dentro dos sistemas de vigilância epidemiológica com o intuito de detectar precocemente a emergência de cepas resistentes e tendências de resistência a longo prazo.

Em 2015, a OMS estabeleceu o GLASS (*Global Antimicrobial Resistance Surveillance System*) para monitorar seis importantes microrganismos invasivos: *E.coli*, *K.pneumoniae*, *A.baumannii*, *Salmonella spp.*, *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*) e *Streptococcus pneumoniae* (*S.pneumoniae*), com orientação de vigilância da resistência destes patógenos principalmente em crianças de países de baixo e médio recursos, onde a maioria dos tratamentos são prescritos empiricamente e realizados de acordo com dados microbiológicos do serviço, diante da reduzida disponibilidade de laboratórios para confirmação microbiológica (FOX-LEWIS *et al.*, 2018).

No Camboja, no período de 2007 a 2016, em uma série de 1341 isolados de sangue associados a infecções invasivas em crianças hospitalizadas, foi identificado 81,1% de patógenos GLASS, sendo o *A.baumannii* (75,5%) o mais prevalente (FOX-LEWIS, *et al.*, 2018).

Zhang, em 2018, na China, conduziu um estudo de caso controle comparando IPCS causadas por cepas de *K.pneumoniae* sensíveis e cepas resistentes a carbapenêmicos em 138 crianças e observou o uso de CVC associado a 78% do total de casos, sendo 94,4% dos casos que compunham o grupo de *K.pneumoniae* resistente a carbapenêmicos.

No Brasil, o sistema de vigilância epidemiológica observou em 2016, de 22.499 notificações de identificações de microrganismos causadores das IPCS em UTIs adulto: a *K.pneumoniae* (16,9% n=3.805), seguido de *Staphylococcus Coagulase negativo* (SCoN) (16,5% n=3.703), *S.aureus* (13,2% n = 2.734), *Acinetobacter spp.* (12,2% n=2.734) e *Pseudomonas aeruginosa* (10,0% n=2.242), com a frequência de distribuição variando de acordo com a região do país (BRASIL, 2016).

Quanto ao perfil fenotípico dos microrganismos em UTIs adulto, entre os cocos Gram-positivos, a resistência à oxacilina foi observada em 74,9% das amostras de SCoN e 57,4% das amostras de *S. aureus* e a resistência à vancomicina foi observada em 28,8% dos *Enterococcus spp.* Já entre os bacilos Gram-negativos, foram observadas altas taxas de resistência aos carbapenêmicos no ano de 2015, assim como nos anos anteriores. Nos bacilos Gram-negativos não fermentadores, a resistência aos carbapenêmicos foi reportada em 77,4% dos *Acinetobacter spp.* e 39,1% de *Pseudomonas aeruginosa*. Nos Gram-negativos pertencentes à família *Enterobacteriaceae*, as taxas de resistência aos

carbapenêmicos e às cefalosporinas de amplo espectro (terceira e/ou quarta gerações) foi de 9,7% para *Escherichia coli*, 43,3% para *K.pneumoniae* e 21,6% para *Enterobacter spp.*

A IPCS fúngica, que também é denominada de candidemia, é um problema crescente em hospitais do mundo inteiro, com incidência variável associada a internações prolongadas e a pacientes com imunodepressão fisiológica ou adquirida. A espécie de fungos mais comum envolvida na gênese destas infecções é a *Candida albicans* (*C.albicans*) seguida da *Candida parapsilosis* (*C.parapsilosis*), geralmente causando casos graves com taxa de letalidade elevada (ARENDRUP; PATTERSON, 2017; CHAN *et al.*, 2015; DOI *et al.*, 2016).

O número de cepas resistentes aos antifúngicos ainda é discreto e ocorrem principalmente nas cepas dita não-albicans, como a *Candida glabrata* e *Candida krusei* que apresentam menor suscetibilidade a mais agentes antifúngicos (ARENDRUP; PATTERSON, 2017).

4.5.5 Abordagem diagnóstica e terapêutica das IPCS hospitalares

Diante de sinais e sintomas clínicos sugestivos de processo infeccioso em crianças internadas, a avaliação com exames complementares deve ser iniciada. A investigação laboratorial inicial consta, preferencialmente, da coleta de duas amostras de cultura de sangue, hemograma, proteína C reativa quantitativa (PCR) em dosagem seriada (intervalo de 24 horas), líquido cefalorraquidiano para análise quimiocitológica e cultura (este último nos menores de três meses de idade) e urocultura a partir das 48 horas de vida (OPAS, 2017).

A cultura de sangue com isolamento do microrganismo e antibiograma é o padrão-ouro para diagnóstico das IPCS e deve de preferência ser coletada duas amostras de sangue em momentos distintos, dentro das primeiras 24 horas da suspeita clínica da infecção. O reconhecimento do patógeno, confirma o diagnóstico da bacteremia e permite realizar a identificação do perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos, otimizando a escolha da terapêutica empírica e a duração do tratamento (BRASIL, 2017a; BARD; TEKIPPE, 2016; CDC, 2019).

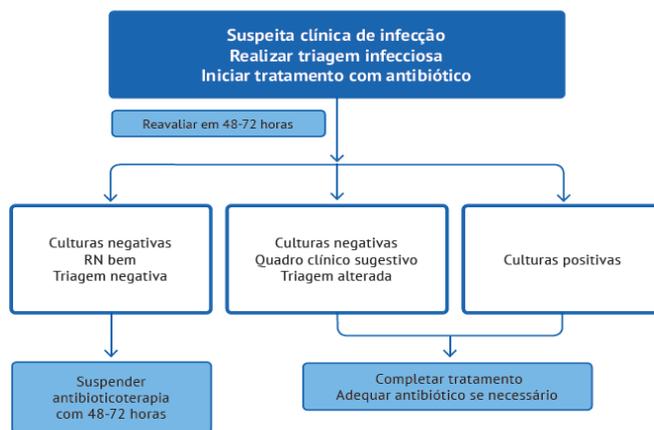
Os exames de imagem são úteis para investigação de focos infecciosos secundários. O raio-X de tórax, por exemplo, deve ser realizado nos casos que

curtam com desconforto respiratório, visando o diagnóstico diferencial de pneumonia (OPAS, 2017).

A avaliação laboratorial desse ser realizada de maneira cuidadosa e em conjunto com os sinais e sintomas clínicos. A OPAS (2017) e a ILAS (2019) orientam que diante de suspeita clínica de infecção na criança o início da antibioticoterapia seja de preferência na primeira hora da suspeita clínica e reavaliado de maneira sistemática e em conjunto com os resultados dos exames complementares (Figuras 01 e 02).

Figura 01- Manejo clínico da Sepse Precoce no RN

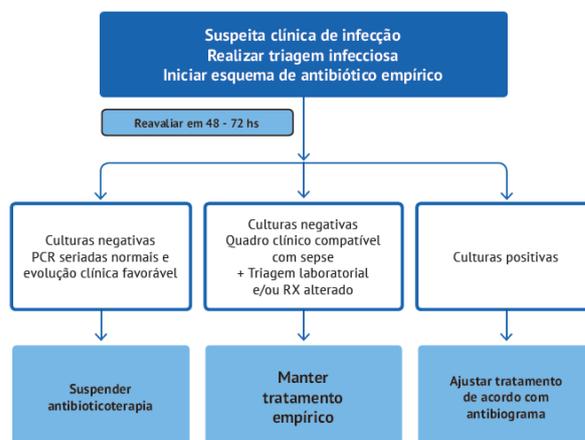
Manejo do RN com suspeita de sepse precoce ¹⁰



Fonte: OPAS, 2017.

Figura 02 - Manejo clínico da Sepse Tardia no RN

Manejo do RN com suspeita de Infecção neonatal tardia:



Fonte: OPAS, 2017.

O tratamento das IPCS hospitalares é realizado com agentes antimicrobianos quando confirmada por cultura de sangue, orientada pelo perfil de suscetibilidade do germe, porém em muitos casos, o tratamento inicial é empírico e orientado de acordo com o protocolo desenvolvido pela CCIH (SBP *et al.*, 2017; OPAS, 2017, BRASIL, 2017d).

O tratamento com o uso dos antimicrobianos deve ser controlado e muito bem orientado, na tentativa de evitar o surgimento de novas cepas bacterianas multirresistentes, inclusive aos medicamentos antimicrobianos recentemente comercializados, levando a consequências importantes, com efeitos diretos na problemática das infecções hospitalares (BRASIL, 2017a).

O combate à emergência e propagação de bactérias resistentes aos antimicrobianos e ao desenvolvimento de novos mecanismos de resistência requer uma abordagem conjunta de vários segmentos governamentais e da sociedade, além de envolver a necessidade de proposição de políticas que resultem em um amplo investimento em pesquisas, na aquisição de tecnologias e no desenvolvimento de recursos humanos (BRASIL, 2017a; LOCHAN *et al.*, 2017, MEDEIROS; WEY, 2015).

4.5.6 Medidas Preventivas para as IPCS

Uma das principais preocupações no âmbito da segurança do paciente e qualidade do serviço oferecido é a redução do número de IRAS. A OMS, em 2004, por meio da Aliança Mundial para Segurança do Paciente, apresentou diretrizes para a construção deste cuidado para a população (FERNANDES *et al.*, 2019; WEGNER *et al.*, 2017).

O *Institute for Health Improvement (IHI)* promoveu a campanha “Salve 100.000 vidas”, na qual introduziu o conceito de “*bundle*”, que se fundamenta na adoção de um conjunto de boas práticas baseadas em evidências científicas substanciadas, que quando implementadas combinadas e integradas resultam em melhorias substanciais de um determinado agravo, como as IPCS. Tais medidas são descritas pelo *CDC* e cada instituição deve desenvolvê-las considerando 01) o perfil do paciente atendido, 02) recursos humanos e materiais disponíveis, 03) possibilidade de desenvolver um trabalho de educação, treinamento e vigilância junto a equipe responsável pela inserção e manutenção principalmente dos

dispositivos intravenosos (ARAÚJO, *et al.*, 2017; FERNANDES *et al.*, 2019; IHI, 2008; SILVA, A, OLIVEIRA, A, 2018).

Um *bundle* de cuidado já bem estabelecido para as IPCS é o relacionado aos cateteres venosos centrais, com cinco componentes: 01) higienização das mãos; 02) precaução máxima de barreiras; 03) antissepsia com clorexedina; 04) escolha de sítio de inserção adequado e 05) reavaliação diária da necessidade de manutenção do cateter, com pronta remoção dos que não forem mais necessários (IHI, 2008).

O Brasil, como país membro da Aliança Mundial, em setembro de 2013, através da Portaria nº 529/2013 lançou o Programa Nacional de Segurança do Paciente, que desenvolveu as orientações e monitoramentos para garantir o cuidado seguro e de qualidade nos hospitais brasileiros e lançou como um dos primeiros objetivos: a redução do número de IRAS em todo território nacional (WEGNER *et al.*, 2017).

A efetividade das ações de segurança do paciente é imprescindível no contexto da regulação sanitária, a qual representa uma importante dimensão da qualidade, não somente no campo assistencial da saúde, mas também no âmbito do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS). Cabe ressaltar que a Segurança do Paciente envolve a avaliação permanente dos riscos em serviços de saúde e requer ações como o uso de protocolos específicos e estabelecimento de barreiras de segurança nos sistemas e gestão dos eventos adversos para prevenir e reduzir riscos e danos (BRASIL, 2010; IHI, 2008)

No Brasil, no estado da Bahia, 82 profissionais da saúde de uma UTI foram avaliados em relação a adesão ao *bundle* de prevenção de IPCS associada ao CVC, e os autores observaram que apenas 53,6% conheciam o pacote de medidas e 40,2% responderam que conheciam os benefícios de utilizá-las (FERNANDES, *et al.*, 2019).

Em São Paulo, outro estudo também observando a adesão ao *bundle* de prevenção de IPCS associada ao CVC identificou erro de técnica durante a degermação da pele do paciente em 52,5% dos casos. A observação de inadequações técnicas durante utilização de clorexidina alcoólica na pele do paciente (37,3%) foi superior à sua utilização da maneira recomendada (28,8%). Houve contaminação do procedimento em 27,1% das inserções observadas. Dentre todos os procedimentos observados, em 5,1% não houve ruptura de nenhuma das etapas do *bundle* de inserção de cateter venoso central (ARAÚJO, *et al.*, 2017).

Sabe-se que a infecção primária de corrente sanguínea, além de trazer comorbidades associadas à doença de base do paciente, também prolonga os custos e o tempo de internação, trazendo maior risco ao paciente. Faz-se necessária, sendo ela passível de prevenção, a adoção de ações que visem a minimizar a sua incidência e os seus riscos associados (SPAULDING, *et al.*, 2019).

5 MATERIAL E MÉTODO

5.1 Tipo do Estudo

Estudo analítico, observacional do tipo coorte retrospectiva das infecções primárias de corrente sanguínea hospitalares laboratorialmente confirmadas na população infantil atendida na Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCMP), no período de abril de 2015 a abril de 2018.

5.2 Local do Estudo

O estudo foi desenvolvido na FSCMP (Rua Oliveira Belo, 395, Umarizal, Belém-Pará; CEP: 66050-380), que é um órgão da administração indireta, vinculado à Secretaria de Estado de Saúde Pública, certificada como Hospital de Ensino, conforme Portaria Interministerial MS/MEC nº 2378 de 26 de Outubro de 2004.

A FSCMP tem como finalidades essenciais: a Assistência, o Ensino e a Pesquisa, em consonância com o Perfil Assistencial na Atenção à Saúde da Criança, Atenção à Saúde da Mulher, e Atenção à Saúde do Adulto, prestando serviços ambulatoriais e de internação. É um hospital que atende 100% SUS, está cadastrado como referência na atenção à gestante de alto risco e ao RN.

Esta Fundação possui 26.000m² de área construída, distribuída em 482 leitos. Tem como missão cuidar da saúde das pessoas gerando conhecimento.

O Hospital recebe crianças referenciadas pelo sistema de regulação do Estado, com idade menor de 13 anos de idade e recém-nascidos na própria maternidade da FSCMP, para atender estas demandas, dispõe de unidades de internação neonatal e pediátrica.

A unidade neonatal tem 80 leitos de UTI, 60 leitos de UCI (unidade de cuidados intermediários) e 135 leitos de alojamento conjunto para o binômio: mãe e bebê. Na unidade de internação pediátrica, existem duas enfermarias, uma clínica e outra cirúrgica, totalizando 56 leitos e duas unidades de terapia intensiva pediátrica, cada uma com 10 leitos.

O Hospital também conta com uma Comissão de Controle de Infecção Hospitalar composta por equipe multiprofissional que analisam os casos de IRAS e realizam as notificações obrigatórias junto a ANVISA.

5.3 População de Estudo

Crianças, menores de treze anos de idade, internadas nas UTI neonatal e pediátrica, UCI neonatal e enfermarias de pediatria da FSCMP, diagnosticadas com infecção primária de corrente sanguínea hospitalar laboratorialmente confirmadas com cultura de sangue positiva para bactérias ou fungos, de acordo com os critérios de definição citados abaixo.

5.4 Critérios de Inclusão

Crianças menores de um ano de idade, internadas nas unidades de terapia intensiva, nas unidades de cuidado intermediário e nas enfermarias da FSCMP, com diagnóstico de infecção primária de corrente sanguínea hospitalar com cultura de sangue positiva para os dez patógenos mais frequentes.

5.5 Critérios de Exclusão

Crianças menores de um ano de idade, com IPCS confirmada laboratorialmente com cultura positiva de sangue para bactérias ou fungos considerados contaminantes pelo CDC (2019) ou que tenham cultura polimicrobiana.

Crianças menores de um ano de idade, com IPCS confirmada laboratorialmente com cultura positiva de sangue para bactérias ou fungos porém sem registros clínicos e laboratoriais completos no prontuário.

Crianças, menores de um ano de idade, com IPCS confirmada laboratorialmente com cultura positiva de sangue transferidos para outro serviço de saúde.

5.6 Desfechos

5.6.1 Desfecho Primário

Prevalência dos tipos de IRAS em crianças menores de um ano de idade.

Prevalência de IPCS em crianças menores de um ano de idade.

Ranking dos dez patógenos mais frequentes isolados na cultura de sangue.

5.6.2 Desfecho Secundário

Características clínicas e demográficas entre os pacientes com IPCS com hemocultura positiva para os dez gêneros de microrganismos patogênicos mais frequentes causadores de IPCS.

Para determinar o impacto dos agentes etiológicos das IPCS nas crianças foram avaliados os desfechos clínicos: alta ou óbito e o tempo de hospitalização e o fenótipo de suscetibilidade aos antimicrobianos.

Alta ou óbito foram observados em dias, a partir da data da primeira cultura de sangue positiva até a data do aparecimento do desfecho.

Tempo de internação hospitalar foi avaliado em dias, da internação até a data da primeira cultura microbiológica de sangue e entre a data da primeira cultura até a data do desfecho.

Taxa de letalidade das IPCS calculada para os dias 7 e 14 após a identificação do patógeno na cultura de sangue.

5.7 Variáveis

5.7.1 Preditores

Para a investigação de associação de fatores que aumentam o risco do desfecho foram coletados dados demográficos e clínicos, tais como: sexo, idade, uso de cateter venoso central, tipo de unidade de internação, além de peso e prematuridade, que foram dados coletados apenas para os recém-nascidos.

5.8 Procedimento de coleta de dados

Para coleta de dados foi desenvolvida uma planilha em *Excel 2016*, onde foram incluídas as variáveis preditoras do desfecho proposto.

Para identificar a prevalência de IPCS foi realizada a busca dos casos a partir do banco de dados de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde da Assessoria de Controle de Infecção Hospitalar que é utilizado para repassar as informações de notificação para ANVISA e então feita a seleção dos casos de IPCS ocorridos em menores de um ano de idade e com cultura de sangue positiva.

Os testes de identificação do microrganismo e de antibiograma foram realizados pelo laboratório de microbiologia do próprio hospital, utilizando para coleta de sangue os frascos apropriados para pediatria (volume de sangue de 01 a 03ml) e para adultos (volume de sangue de 08 a 10ml) e realização da identificação dos microrganismos por método automatizado BD BACTEC™ e do perfil de suscetibilidade a partir do *Vitek 2 (biomeurix® , França)*.

Os microrganismos isolados nas culturas foram categorizados de acordo com a lista do CDC (2019) em patógenos e contaminantes.

Os microrganismos patogênicos foram organizados em ordem decrescente de prevalência e os dez mais prevalentes foram incluídos no estudo de coorte e avaliado dados demográficos e clínicos que foram coletados a partir dos registros de prontuário eletrônico e físico, considerando o primeiro episódio de IPCS.

O perfil de suscetibilidade aos antibióticos foi extraído do arquivo eletrônico do laboratório, disponível nos prontuários dos pacientes.

5.9 Definições

Infecção primária de corrente sanguínea hospitalar laboratorialmente confirmada (IPCSL) foi considerada quando ocorreu no paciente maior que 28 dias de vida, com agente patogênico identificado em uma ou mais culturas de sangue e não relacionada a outro foco infeccioso admitido em unidade hospitalar há mais de 48 horas (CDC, 2019).

Infecção primária de corrente sanguínea hospitalar laboratorialmente confirmada em neonato, foi computada, em paciente com menos de 28 dias de vida com agente patogênico identificado em uma ou mais culturas de sangue e não relacionada a outro foco infeccioso admitido em unidade hospitalar desde o nascimento (OPAS, 2017).

A distribuição do peso de nascimento dos neonatos foi realizada a partir da classificação da OMS (2012): baixo peso ao nascer: até 2500 g; muito baixo peso ao nascer: menos de 1 500, extremo baixo peso ao nascer: menos de 1 000g.

A prematuridade foi definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (2012) como o nascimento prematuro que ocorre após a 20^a e antes da 37^a semana de gestação.

Em relação ao perfil de resistência aos antimicrobianos, foram considerados os seguintes fenótipos: 1- *ESBL*: avaliado nas cepas de *Klebsiella*, *Escherichia*, *Serratia* e *Enterobacter* resistente as cefalosporinas de terceira geração; 2- Multirresistentes (MDR): cepas de *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a pelo menos um medicamento de três classes de antimicrobianos e sensíveis aos carbapenêmicos; 3- Panresistentes (PDR) as cepas (*Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa*) que foram resistentes inclusive aos carbapenêmicos e, usualmente, sensíveis às polimixinas, como a colistina; 4- *MRSA*: cepas de *S.aureus* resistente a oxacilina; 5- *RV*: cepas de *Enterococcus* resistente à vancomicina (Quadro 04) (ANVISA, 2007).

Quadro 04- Perfil fenotípico de suscetibilidade aos antimicrobianos que foram avaliados nos agentes etiológicos das IPCS nas crianças, na FSCMP.

BACTÉRIA	FENÓTIPO
<i>Klebsiella</i>	<i>ESBL</i>
<i>Escherichia</i>	<i>ESBL</i>
<i>Serratia</i>	<i>ESBL</i>
<i>Enterobacter</i>	<i>ESBL</i>
<i>Acinetobacter</i>	<i>MDR e PDR</i>
<i>Pseudomonas</i>	<i>MDR e PDR</i>
<i>Staphylococcus</i>	<i>MRSA</i>
<i>Enterococcus</i>	<i>RV</i>

ESBL: produtoras de bata-lactamase de espectro estendido; *MDR*: multirresistentes; *PDR*: panresistentes;; *MRSA*: *S.aureus* resistente a oxacilina; *RV*: *Enterococcus* resistente à vancomicina

5.10 Riscos e Benefícios

RISCOS: A pesquisa não realizará nenhuma intervenção direta junto ao paciente. Oferece risco mínimo e estes riscos estão relacionados a quebra de sigilo. Todas as informações necessárias para a formulação do trabalho serão extraídas a partir de investigação de prontuários. Os pesquisadores responsabilizam-se em assegurar a

confidencialidade e a privacidade destes pacientes. Sendo mantido o anonimato da identificação e das informações pessoais relacionadas à amostra investigada, de acordo com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). Garante-se também a não utilização das informações para qualquer acesso privilegiado ou diferenciado, diante dos não participantes da pesquisa, aos serviços de saúde.

BENEFÍCIOS: O conhecimento do perfil microbiológico das IPCS no hospital, permite chamar a atenção da comunidade médica para o uso racional e assertivo de antibióticos, diminuindo um fator principal para o aumento de cepas de patógenos resistentes a multidrogas, o que tem impacto desfavorável na evolução clínica dos pacientes e identificar a incidência de óbito nesta população também trará o benefício de planejar e implementar ações para o cuidado seguro a partir de dados científicos da própria instituição.

5.11 Período da coleta de dados

A coleta de dados foi realizada no período de setembro a dezembro de 2018 nos setores da Assessoria de Controle de Infecção Hospitalar da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará e na Gerência de Informação de Pacientes.

5.12 Análise de Dados

A análise de dados foi realizada a partir das informações obtidas dos formulários elaborados e preenchidos pela pesquisadora. A criação do banco de dados e a confecção de gráficos e tabelas foi realizada no programa Microsoft Excel 2010. Para a comparação de proporções e avaliação de grupos de dados quantitativos foram aplicados os testes de *Qui-Quadrado* e *Kruskal-Wallis*, respectivamente, com nível de significância alfa de 5%. Foi utilizado o estimador de tempo de Kaplan-Meier com a avaliação de Log-Rank para a avaliação univariada das taxas de risco em função do tempo entre as culturas e o desfecho. Para a análise multivariada dos riscos, foi aplicado o modelo de risco proporcional de Cox. Foi utilizado para as análises o aplicativo estatístico BioEstat 5.0 (AYRES *et al*, 2007).

6 RESULTADOS

No período de abril de 2015 a abril de 2018, 2878 casos de IRAS ocorreram na população pediátrica, crianças até 13 anos de idade, na FSCMP. As Infecções Primárias de Corrente Sanguínea foram o tipo de IRAS predominante (Tabela 01).

Tabela 01-Tipos de IRAS nas crianças menores de 13 anos de idade na FSCMP, abril de 2015 a abril de 2018.

Anos	IRAS						Total
	PAV	ITU com SV	ISC	IPCS	PNM	Outras infecções	
2015	38	13	24	337	101	75	588
2016	54	19	25	749	161	76	1084
2017	78	21	42	574	189	68	972
2018	3	5	3	198	24	1	234
Total	173	58	94	1858	475	220	2878

Obs: PAV = Pneumonia associada a ventilação mecânica ; ITU com SV = Infecção do Trato Urinário associado a sonda vesical ; ISC = Infecção de Sítio Cirúrgico ; IPCS = Infecção Primária de Corrente Sanguínea; PNM = Pneumonia

Dentre os 1858 casos de IPCS na população pediátrica, as crianças menores de um ano de idade foram as mais acometidas e com maior número de casos ocorridos no ano de 2016, como mostram as figuras 03 e 04.

Figura 03 - Distribuição dos casos de IPCS hospitalares na população pediátrica atendida na FSCMP, abril de 2015 a abril de 2018.

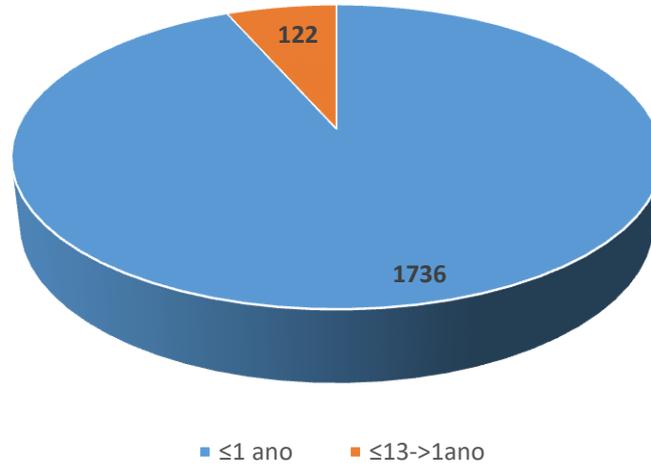
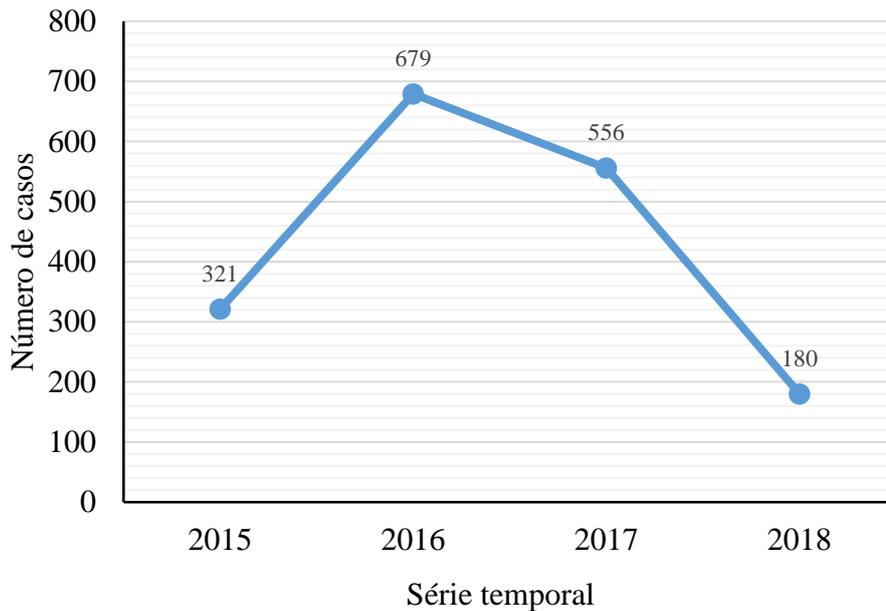
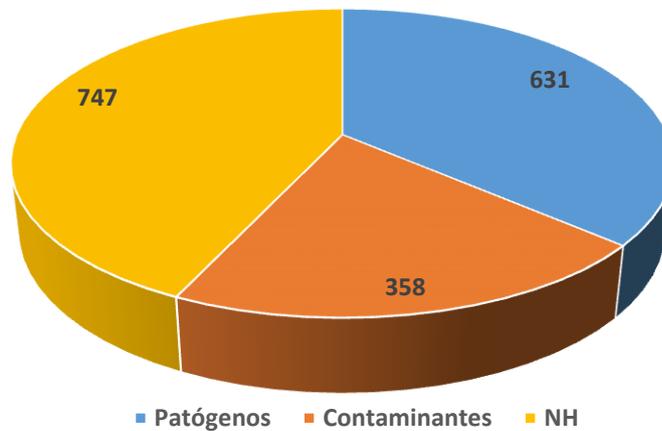


Figura 04 - Prevalência das IPCS hospitalares nas crianças menores de um ano de idade na FSCMP, abril de 2015 a abril de 2018.



Dentre os 1736 casos de IPCS ocorridos nas crianças menores de um ano de idade foram identificadas 989 culturas de sangue positivas e destas 631 eram microrganismos patogênicos. Setecentos e quarenta e sete casos não tinham registro de solicitação de hemocultura (Figura 05).

Figura 05 - Distribuição dos resultados dos exames microbiológicos dos casos de IPCS hospitalares nas crianças menores de um ano de idade na FSCMP, abril de 2015 a abril de 2018.



A distribuição dos patógenos que causaram IPCS nas crianças menores de um ano de idade está demonstrada na tabela 02. A maior frequência foi de bactérias gram-negativas (n=405), seguido de fungos (n=195) e bactérias gram-positivas (n=31).

Tabela 02. Perfil microbiológico das Infecções Primárias de Corrente Sanguínea nas crianças menores de um ano de idade na FSCMP (abril/2015-abril/2018), ordenado segundo a frequência de episódios.

Gênero	Espécie	n	%
Gram-negativas		405	100,0
Klebsiella	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	133	32,8
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	0,2
Acinetobacter	<i>Acinetobacter baumannii</i>	107	26,4
	<i>Acinetobacter lwoffii</i>	13	3,2
	<i>Acinetobacter ursingii</i>	1	0,2
	<i>Acinetobacter mendocina</i>	1	0,2
Pseudomonas	<i>Pseudomonas stutzeri</i>	24	5,9
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	15	4,0*
	<i>Pseudomonas putida</i>	9	2,2
	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	1	0,2

Enterobacter	<i>Enterobacter cloacae</i>	30	7,4
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	2	0,5
Serratia	<i>Serratia marcescens</i>	24	5,9
Burkholderia	<i>Burkholderia cepacia</i>	16	4,0
	<i>Burkholderia gladioli</i>	1	0,2
Escherichia	<i>Escherichia coli</i>	15	3,7
Sphingomonas		8	2,0
Stenotrophomonas		4	1,0
Fungos		195	100,0
Candida	<i>Candida albicans</i>	37	19
	<i>Candida famata</i>	4	2,1
	<i>Candida guilliermondii</i>	31	15,9
	<i>Candida haemulonii</i>	2	1,0
	<i>Candida parapsilosis</i>	94	48,2
	<i>Candida pelliculosa</i>	4	2,1
	<i>Candida sp</i>	20	10,2*
	<i>Candida tropicalis</i>	3	1,5
Gram-negativas		31	100,0
Enterococcus	<i>Enterococcus faecalis</i>	10	54,8
	<i>Enterococcus faecium</i>	7	
Staphylococcus	<i>Staphylococcus aureus</i>	14	45,2

*Arredondamento refeito

Dentre as bactérias gram-negativas os dois gêneros mais prevalentes foram *Klebsiella* e *Acinetobacter* e as espécies *K.pneumoniae* (32,8%) e *A.baumannii* (26,2%) as mais frequentes, respectivamente. Nos isolados de fungos o gênero *Candida* foi o mais prevalente e a espécie *C.parapsilosis* (48,2%) a que predominou no estudo.

Quanto ao perfil de sensibilidade dentre as bactérias da família *Enterobacteriaceae* as cepas de *S.marsecens* (70,8%) foram as que mais

apresentaram o fenótipo *ESBL*. Os fenótipos MDR e PDR foram mais prevalentes dentre os 122 isolados de *Acinetobacter*. E dentre as bactérias gram-positivas, a resistência antimicrobiana foi menor, apenas duas cepas de *Enterococcus* foram resistente à vancomicina (11,7%) e duas de *S.aureus* resistentes a oxacilina (14,2%) (Figura 06).

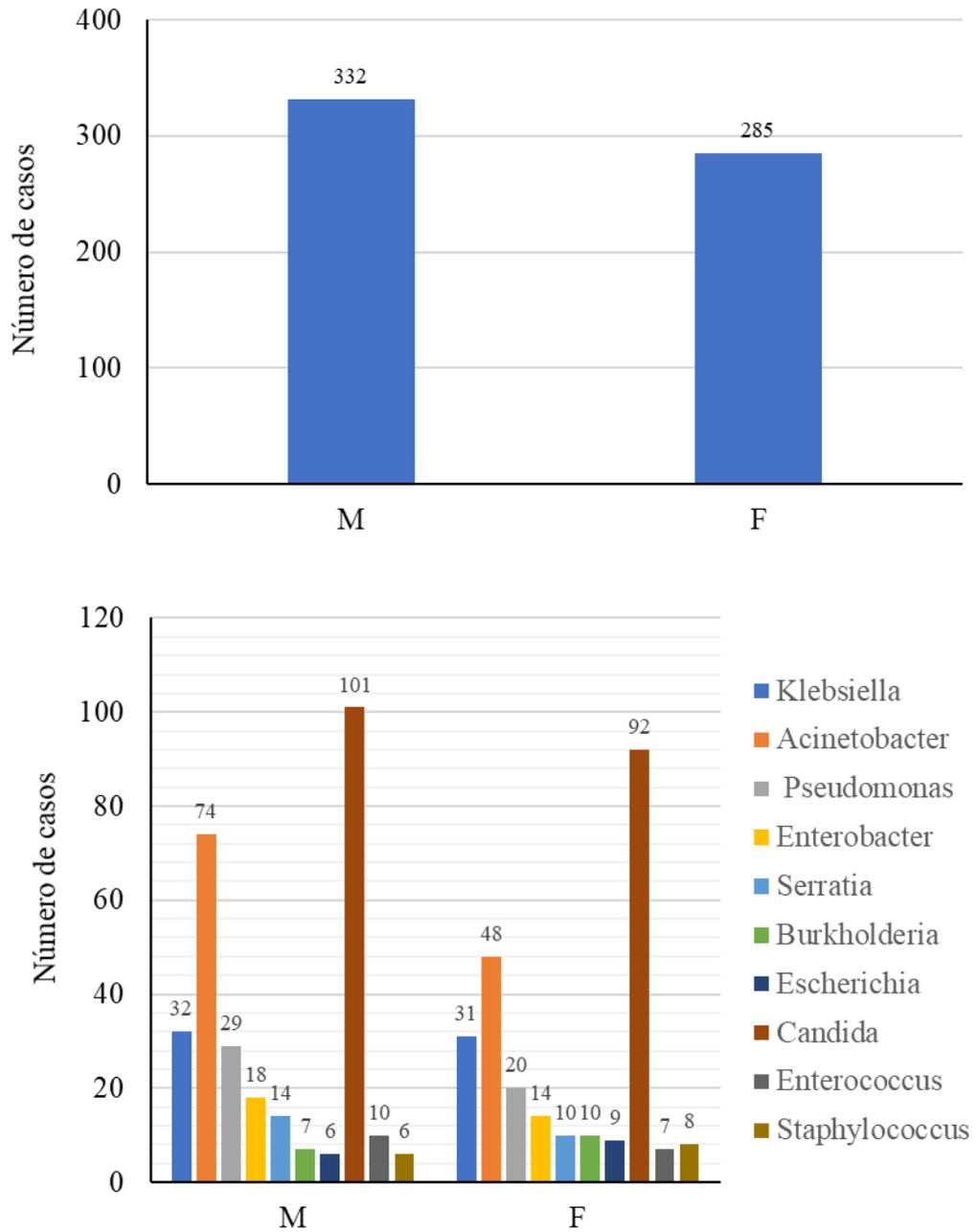
Figura 06. Perfil de resistência antimicrobiana nas crianças menores de um ano de idade na FSCMP, abril de 2015 a abril de 2018.



Dos 631 isolados de microrganismos patogênicos, 617 foram incluídos no seguimento das coortes, 14 casos foram excluídos, pois não tinham registros no prontuário.

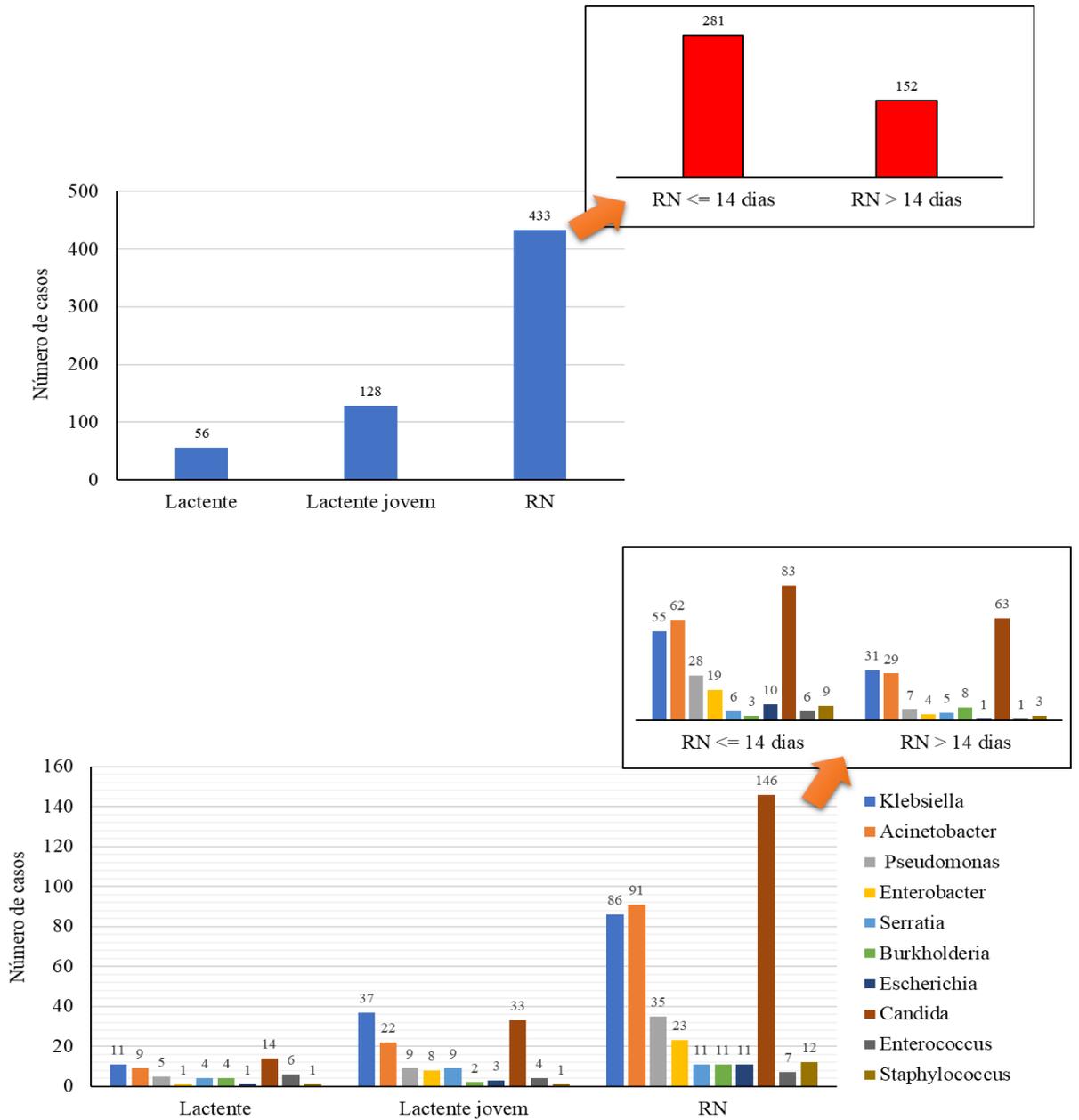
Em relação ao gênero, o sexo masculino foi o mais prevalente e mais acometido pelo patógeno *A.baumannii* (Figura 07).

Figura 07. Distribuição por gênero das IPCS hospitalares, FSCMP, abril de 2015 a abril de 2018.



Os RNs foram os mais acometidos e dentre estes, principalmente os menores de 14 dias de vida e e dos 193 casos de IPSC causados por *Candida*, 146 ocorreram nos RNs e dentre estes 83 nos menores de 14 dias (Figura 08).

Figura 08. Distribuição por categoria de idade das IPCS hospitalares, FSCMP, abril de 2015 a abril de 2018.



A prematuridade ocorreu em 72,2% (χ^2 : 38,3, $p < 0,001$) dos recém-nascidos e associada ao baixo peso ao nascimento (Figuras 09 e 10).

Figura 09. Classificação em relação a idade gestacional ao nascimento dos RNs com IPCS hospitalares, FSCMP, abril de 2015 a abril de 2018.

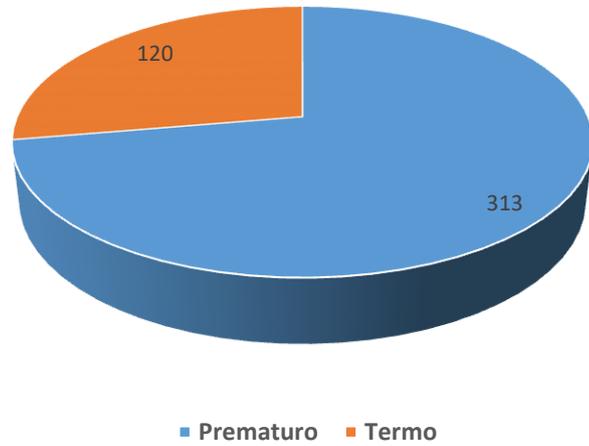
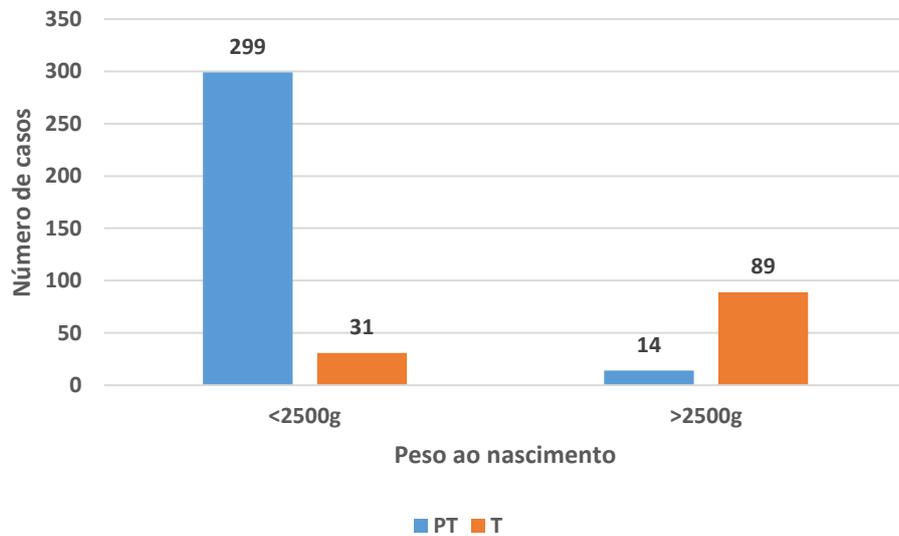
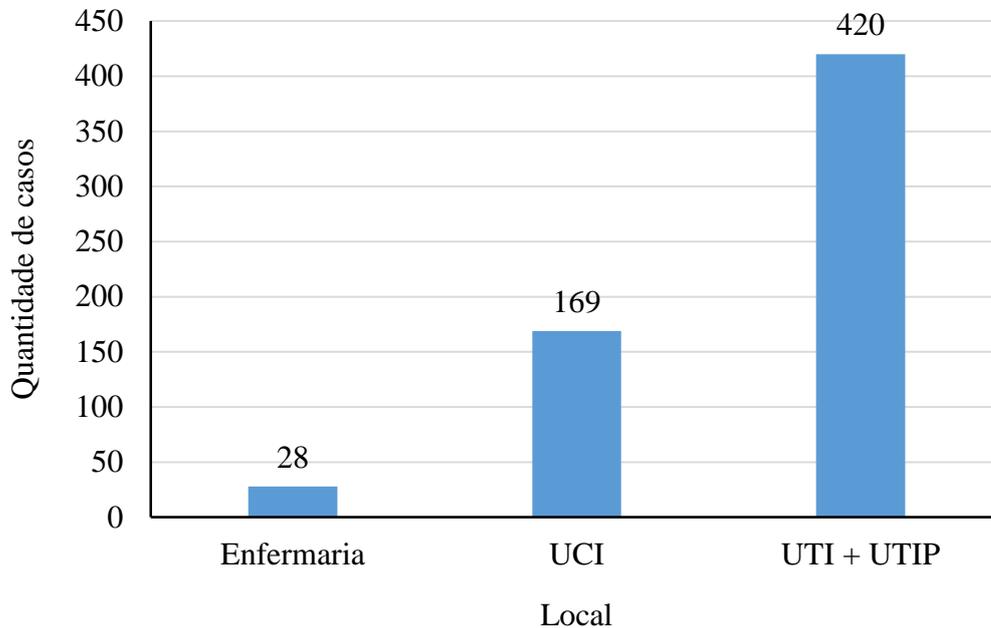


Figura 10. Distribuição dos RNs com IPCS hospitalares em relação ao peso de nascimento, FSCMP, abril de 2015 a abril de 2018.



As unidades de terapia intensiva foram o cenário hospitalar no qual ocorreu o maior número de casos de IPCS (Figura 11).

Figura 11. Unidades de internação das crianças com IPCS, FSCMP, abril de 2015 a abril de 2018.



A ventilação mecânica foi utilizada em 59 % (362/617) dos pacientes com IPCS.

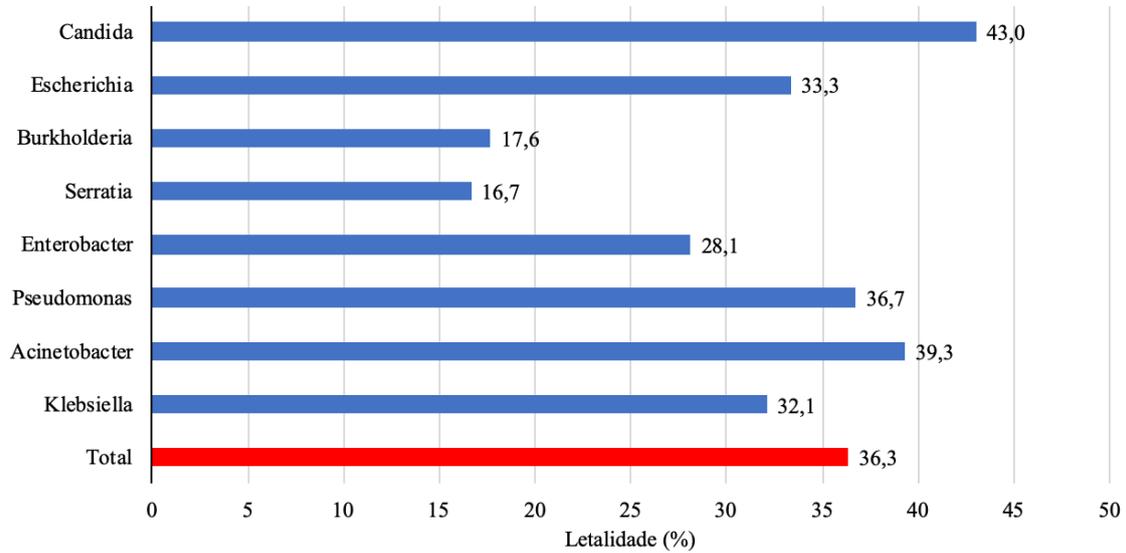
Em relação ao tempo de internação a mediana (intervalo interquartílico) foi de 48 (29 – 76) dias. E a mediana (intervalo interquartílico) do tempo de internação até o diagnóstico microbiológico da IPCS foi de 14 (8 – 28) dias.

Trezentos e noventa e três crianças receberam alta hospitalar e 224 foram a óbito, 13,3 % dos óbitos ocorreram dentro de 7 dias e 18,8% até 14 dias. Para estes, os tempos medianos (desvio interquartílico) até o desfecho óbito foram de 2,0 (1,0 – 4,0) e 3,5 (1,0 – 6,0) dias, respectivamente (Teste de Kruskal-Wallis, $p < 0,0001$, com diferença entre todos os tempos, Teste *post-hoc* de Dunn, $p < 0,05$).

Durante o período de estudo, a taxa de letalidade foi de 36,3 % (224/617), com tempo mediano (desvio interquartílico) a partir da primeira cultura positiva até o óbito de 14 (3 – 26) dias.

O patógeno associado a maior taxa de mortalidade foi o gênero *Candida* ($X^2=20,9$ $p=0,004$) (Figura 12).

Figura 12. Taxas de letalidade das infecções primárias de corrente sanguínea.



A tabela 04 descreve os fatores associados a mortalidade nas crianças com IPCS hospitalares. Na análise multivariada, a IPCS por *Candida* (IC95%1,3 (0,9 – 1,7), $p=0,05$) e o uso de ventilação mecânica (IC95% 2,0 (1,4 – 3,0), $p=0,003$) no tempo da infecção foram significativamente associados a mortalidade.

Tabela 4- Análise de risco proporcional das variáveis predictoras de letalidade.

Fator	Taxa de risco Univariada (IC 95%)	P valor	Taxa de risco ajustada (IC 95%)	P valor
Sexo (M)	0,9 (0,7 – 1,2)	0,537	0,9 (0,7 – 1,2)	0,487
Recém-Nascido	1,2 (0,9 – 1,6)	0,228	1,6 (0,7 – 2,0)	0,581
Baixo Peso ¹	1,2 (0,8 – 1,9)	0,321	1,2 (0,8 – 1,9)	0,321
Pré-termo ¹	1,8 (0,8 – 1,7)	0,390	1,1 (0,7 – 1,7)	0,772
Local intern. ²				
UTI	1,8 (1,6 – 3,3)	< 0,0001	1,4 (0,9– 2,2)	0,123
Uso de CVC	2,1 (1,3 – 3,2)	0,002	1,1 (0,7 – 1,9)	0,635
Uso de VM	2,5 (1,8 – 3,4)	< 0,0001	2,0 (1,4 – 3,0)	0,003

Patógeno ²				
Candida	1,4 (1,04 – 1,8)	0,02	1,3 (0,9 – 1,7)	0,05

¹Fator avaliado apenas pra os recém-nascidos.

²É apresentada na tabela apenas a categoria que se apresentou como fator de risco na análise univariada.

7 DISCUSSÃO

Nas crianças, as IPCS são as IRAS mais frequentes dentro do ambiente hospitalar nos países de baixo e médio recursos (INICC, 2015). Em nosso estudo a prevalência das IPCS foi elevada nas crianças menores de 13 anos de idade, comparado com a ISC, ITU associado à cateter e a PAV concordando com MARRA (2011), no Brasil, com os estudos do INICC, em 50 países da América Latina (2015) e dados do BRASIL (2017) que mostram as IPCS como as mais frequentes IRAS nas UTI neonatais e pediátricas contrapondo com a PAV nas UTI de adultos (ROSENTHAL *et al.*, 2016)

Dentre a população infantil, as crianças menores de um ano de idade foram as mais acometidas (1736/1858) concordando com os achados de Lochan (2017) e Dramowski (2015), na África do Sul e Motta (2017), no Brasil, em Curitiba (PR) ratificando a vulnerabilidade da criança às infecções pela imaturidade fisiológica do sistema imunológico que é inversamente proporcional aos grupos etários da infância.

Considerando aspectos relevantes ao ambiente hospitalar dos países em desenvolvimento temos: a superlotação, o número reduzido de profissionais da saúde em relação ao número de pacientes e o baixo investimento de recursos em educação contribuindo para estes resultados que são altos e marcantes quando comparados a prevalência de 11% das IPCS nos EUA (MAGILL *et al.*, 2018) e na Europa (ECDC, 2017).

Discutir sobre a prevalência das IPCS nos continentes implica ressaltar a dificuldade para encontrar dados gerais na faixa etária pediátrica, pois apesar de grande número de estudos, as pesquisas são muitas vezes desenvolvidas sobre as IPCS hospitalares em grupos específicos associados a doenças (ex.: câncer, HIV) ou ao uso de dispositivos clínicos (ex.:cateter venoso central) ou relacionados a um agente etiológico específico.

Outras vertentes da dificuldade de estimar a prevalência das IPCS foram vivenciadas nesta pesquisa: a) a maioria dos dados analisados pelos sistemas de vigilância epidemiológica, mundialmente são de IPCS associadas a cateter venoso central; b) divergência de conceito, a sigla IPCS utilizada em muitos registros como sinônimo de IPCS associada à cateter venoso central, sendo um viés de confusão

no diagnóstico desta síndrome, nas pesquisas científicas e no entendimento de novos fatores de risco associados que possam nortear ações de prevenção.

Revisamos casos a partir do ano de 2015 e ao longo da coleta de dados vários termos e siglas diferentes foram encontrados, gerando discordância nas definições e como um dos resultados deste projeto de pesquisa para a instituição foi a sugestão de homogeneizar as siglas no preenchimento das planilhas de notificação. No Brasil, a ANVISA, este ano, 2019, lançou uma nota técnica atualizando os critérios diagnósticos das IRAS, incluindo as IPCS, reconhecendo as diferenças nacionais de entendimento e o impacto nas notificações (BRASIL, 2019).

Nosso estudo investigou as IPCS em uma faixa etária determinada, a qual englobou crianças com até treze anos de idade, com o estudo de coortes desenvolvido com as crianças menores de um ano, porém não limitada a comorbidades específicas ou a um único agente etiológico.

Inicialmente, foi verificada a distribuição dos casos ao longo do período do estudo, abril de 2015 a abril de 2018 e o maior número de casos observado no ano de 2016, pode estar relacionado ao aumento do número de notificações a ANVISA pelo maior conhecimento da equipe de saúde sobre as IRAS.

Em relação aos casos com IPCS confirmadas em laboratório, apenas foi possível verificar no prontuário as que foram positivas, sem a informação de quantas amostras foram solicitadas até este resultado final. Sendo assim, apenas obtivemos as informações sobre as amostras positivas, as quais foram ao todo 631 culturas de sangue das crianças menores de um ano de idade com IPCS. Esse número poderia ser maior, caso tivéssemos incluído os isolados de *Staphylococcus* coagulase negativo, citado como causa de IPCS em alguns estudos. Porém, porá ser considerado patogênico, há a necessidade de ser isolado em mais de uma cultura de sangue (CDC, 2019). Fato que não é viável na maioria das vezes, pela dificuldade de coleta nos lactentes jovens e recém-nascidos, gerando inclusive outro limitante para o isolamento de microrganismo nas IPCS em crianças: falso negativo por quantidade insuficiente de material para a o crescimento dos microrganismos e demora no resultado deste exame (BARD; TEKIPPE, 2016; YUSEF *et al.*, 2018).

A cultura de sangue permanece o padrão para o diagnóstico da sepse precoce em locais que não tem disponível como primeiro recurso o diagnóstico molecular, apesar das dificuldades de realização deste exame laboratorial na criança. Considerar a necessidade de utilização de frascos específicos para cultura

de sangue que reconheçam microrganismos em volumes pequenos, como 01ml inoculado e de coletar duas amostras diferentes. Esse procedimento oportunizará a determinação correta do patógeno, mesmo se os isolados forem de espécies comensais, evitando o uso indiscriminado de antimicrobianos em casos de contaminação (BARD, TEKIPPE, 2016; PUOPOLO *et al.*, 2018).

Os agentes etiológicos mais frequentes associados as IPCS hospitalares, nos países com médio e baixo recursos, são as bactérias gram-negativas seguidas das bactérias gram-positivas e fungos.

No nosso estudo as bactérias gram-negativas predominaram como etiologia das IPCS hospitalares concordando com estudos da África do Sul (DRAMOWSKI *et al.*, 2015; LOCHAN *et al.*, 2017), da Jordânia (YUSEF *et al.*, 2018), de Camboja (LEWIS *et al.*, 2018) e indo de encontro aos resultados de Cohen, Liun e Larson (2017) que realizaram estudo das IPCS em Nova Iorque, encontrando maior prevalência de microrganismos gram-positivos.

No Brasil, os dados do sistema de vigilância epidemiológica mostraram maior prevalência de bactérias gram-negativas nas UTI em âmbito nacional, nos anos de 2011, 2015 e 2017 (BRASIL, 2011, 2016, 2018) concordando com os nossos achados e de Silva *et al.* (2018), na cidade de São Paulo (SP), já Sossolote *et al.* (2017) em São José do Rio Preto (SP) encontraram prevalência similar entre bactérias gram-positivas (15) e gram-negativas (14) em uma amostra de 40 casos e Sousa *et al.* (2017), no Ceará, encontraram as bactérias gram-positivas como mais prevalentes, porém foram incluídas as cepas de *S.coagulase negativo*.

Os relatórios do sistema GLASS (2017) corroboram com a importância da vigilância epidemiológica, mostrando que em 23 países desenvolvidos, aos quais se relacionavam mais as cepas gram-positivas, hoje há crescente circulação de bactérias gram-negativas: *K.pneumoniae*, *E.coli* e *Acinetobacter sp.* associadas a infecção de corrente sanguínea e com algum fenótipo de resistência antimicrobiana (OMS, 2018; OPAS, 2017).

A constante mudança do perfil de microrganismos associados as IPCS denota a importância da monitorização contínua destes agentes etiológicos, pela rápida expansão de cepas virulentas com mudanças abruptas e impactantes no cenário clínico. Desta maneira, um perfil microbiológico atualizado e compreendido pelos profissionais de saúde é uma medida que conduz a escolha adequada da

terapêutica empírica dentro da primeira hora de suspeita clínica de infecção grave, fato que é determinante na sobrevivência das crianças hospitalizadas.

A segunda classe de microrganismos mais prevalentes neste estudo, foram os fungos. A literatura traz resultados extremos e variáveis em relação a frequência deste patógeno nas IPCS hospitalares. No Brasil, em 2016, os fungos ocuparam o segundo lugar dentre a etiologia mais frequente das IPCS hospitalares nas UTI pediátricas, concordando com os nossos resultados, já na série de casos de Doi *et al.*(2016), na China, foram observados como o sétimo grupo de microrganismos causadores de IPCS em crianças (BRASIL, 2017).

O patógeno mais incidente na nossa pesquisa também foi da classe dos fungos, do gênero *Candida* (n=195), com uma casuística elevada quando comparada com 109 episódios encontrados em 10 anos de avaliação em um hospital pediátrico nos EUA e 65 casos ocorridos em três anos na pediatria de um hospital no Brasil, em Curitiba (CHAN *et al.*, 2015; MOTTA *et al.*, 2017).

Até recentemente, a espécie *C.albicans*, era a principal causa de candidemia, porém agora outras espécies (não-*albicans*) compreendem mais de 50% dos casos das IPCS, como a *C.parapsilosis*, que foi a espécie mais prevalente no nosso estudo (ARENDRUP; PATTERSON, 2017).

Houve um aumento do número de casos de candidemia na FSCMP, que pode ser observado comparando os nossos resultados com o estudo de Soares, Oliveira e Carneiro (2013) que identificou 39 casos nas unidades de internação neonatal desta mesma Fundação, no período de 2008 a 2010, circunstância que pode ser explicada pela mudança do método de isolamento de patógenos na cultura de sangue, que passou a ser automatizado desde 2010 e realizada na própria instituição, oportunizando maior identificação de cepas. E ainda pela FSCMP ser referência para gestantes de alto risco as quais estão mais predispostas a evoluir com prematuridade e conceptos com baixo peso ao nascimento, condições que acarretam vulnerabilidade às infecções fúngicas, indo ao encontro do que identificamos nesta pesquisa: 146 das IPCS por *Cândida* ocorreram nos RNs, sendo 83 nos RNs com menos de 14 dias de vida.

A resistência antimicrobiana é uma grande ameaça para a saúde pública, visto que a velocidade da pesquisa e produção de novos fármacos não acompanha a célere mutação das cepas resistentes, interferindo na escolha e disponibilidade

durante a prescrição da terapêutica e expondo o paciente a condições clínicas mais graves e a maior chance de mortalidade.

O fenótipo *ESBL* na família *Enterobacteriaceae* é o mais prevalente, porém nos últimos anos vem sendo observada a produção de outras enzimas que geram fenótipos mais agressivos, como as metalo-beta-lactamases, que tornam a cepa resistente também aos carbapenêmicos, diminuindo as opções terapêuticas. Em nosso estudo a maior prevalência do fenótipo *ESBL* foi dentre as cepas de *S.marsecens* (70,8% dos cepas), concordando com os achados de Larru *et al.* (2016), na Filadélfia, que apesar de ter identificado baixa incidência de casos por este patógeno, 47% das cepas eram produtoras de *ESBL*, o que já não foi visto na série de casos de Yusef *et al.* (2018) na Jordânia.

Dentre as demais espécies de enterobactérias, 46,6% das cepas de *E.coli* tinham fenótipo *ESBL*, resultados superiores aos de autores da África do Sul, que encontraram 17,3% e 21,3% e aos da Filadélfia que encontraram apenas em 3,5% das cepas (DRAMOWSKI *et al.*, 2015; LARRU *et al.*, 2016; LOCHAN *et al.*, 2017) e dentre as cepas de *K.pneumoniae* o fenótipo *ESBL* ocorreu em 52,9% dos isolados concordando com os achados de Teke *et al.* (2017) e Buys *et al.* (2016), na África do Sul.

Dentre os bacilos gram-negativos não fermentadores de glicose, a espécie *A.baumannii* foi a que apresentou maior prevalência de cepas resistentes, 28,6% aos beta-lactâmicos e 15,5% resistentes inclusive aos carbapenêmicos indo de encontro com os resultados de Ozsurekci *et al.* (2017), na Turquia, que encontraram a espécie *K.pneumoniae* como a mais prevalente dentre as cepas resistentes aos carbapenêmicos.

Na casuística envolvendo os dez patógenos mais frequentes causadores de IPCS hospitalares, o gênero masculino foi predominante assim como na faixa etária de RNs concordando com os achados de Sossolote *et al* (2017), em Minas Gerais, Brasil.

O uso de cateter venoso central foi considerado como fator de risco para IPCS no nosso estudo ($p=0,02$). Uma possível explicação para esse achado é a grande rotatividade de profissionais nas unidades de internação da instituição, além da sobrecarga de tarefas e acúmulo de vínculos, fator que expõe estes trabalhadores a jornadas prolongadas, que culminam com a não observância de

práticas seguras durante a manipulação dos dispositivos clínicos, comprometendo a qualidade da assistência prestada.

A prematuridade esteve associada a grande maioria dos casos de IPCS nos RNs (313/433) na FSCMP. Recentemente, em um estudo multicêntrico realizado em 26 maternidades da China, os autores relataram uma taxa de sobrevivência global dos RNs de extremo baixo peso de 50%. Entretanto, com melhora da sobrevivência novos desafios surgiram como: tempo de permanência hospitalar elevado e muitas vezes em ambientes de UTI, desenvolvimento de insuficiência renal, doenças do trato gastrointestinal com necessidade de uso de nutrição parenteral, além da maior exposição a novos episódios infecciosos (LIN *et al.*, 2015; OPAS, 2017; SOUSA *et al.*, 2017).

O óbito ocorreu em 224 casos acompanhados no estudo, com taxa de letalidade geral de 36,3%, concordante com as taxas elevadas de mortalidade por IPCS nos países em desenvolvimento como observado nos estudos de Buys *et al.* (2016) que encontrou taxa geral de 30%.

A associação do tempo de ocorrência do óbito as IRAS não é consensual na literatura em relação, particularmente, ao período entre 14 e 30 dias. Alguns estudos como o de Buys *et al.* (2016) consideram a mortalidade associada a IPCS os óbitos ocorridos com até 30 dias após o diagnóstico microbiológico, porém na grande maioria, o tempo considerado é de até 14 dias após a identificação do microrganismo. No nosso estudo, de todos os óbitos (n=224), 13,3 % ocorreram dentro de 7 dias e 18,8 % até 14 dias.

O uso de CVC, internação em UTI, uso de VM, e infecção por *Candida* foram considerados fatores de risco para letalidade na análise univariada, concordando com os achados de Buys *et al.* (2016) e Dramowski *et al.* *et al.* (2015), na África do Sul, de DOI *et al.* (2016) e La Torre, Bradanzi e Troster (2018) no Brasil.

Nossos resultados ratificam que o perfil microbiológico das IPCS é peculiar a regiões geográficas, as condições socioeconômicas, aos ambientes hospitalares, características demográficas e associação com morbidades como a prematuridade.

Em uma revisão de literatura sobre medidas de prevenção de infecções na população pediátrica, Koutlakis-Barron; Hayden (2016) encontraram a recomendação do uso de *bundles* de cuidados como a principal medida de prevenção e controle para as IRAS dentro das UTIs pediátricas e neonatais o que ainda não acontece no cenário da FSCMP, que aderiu ao programa do ministério da

Saúde de combate as infecções hospitalares, porém foi implantado ainda somente na UTI adulto.

Deste modo, dentro dos cuidados à saúde da população, a atenção à criança representa um campo prioritário, tendo em vista sua suscetibilidade ao adoecimento, ao agravamento das enfermidades e conseqüentemente maior prevalência de hospitalizações em função da fragilidade própria da idade (BATISTA FILHO; CRUZ, 2015; LABI *et al.*, 2016).

A magnitude da prevalência das IRAS nos países de baixa renda está associada a fatores socioeconômicos e culturais como a escassez e qualificação de recursos humanos, à estrutura física inadequada em serviços de saúde e ao desconhecimento da necessidade e eficácia das medidas de controle de IRAS tanto pelos servidores da saúde quanto pela comunidade em geral, incluindo os pacientes e acompanhantes, agravando este cenário desfavorável (PADOVEZE, FORTALEZA, 2014; ARAÚJO, PEREIRA, 2017).

8 CONCLUSÃO

- A IPCS é o tipo de IRAS predominante na faixa etária pediátrica, acometendo mais as crianças menores de um ano de idade, com maior prevalência nos recém-nascidos prematuros, com baixo peso ao nascer e no sexo masculino.

- O fungo *Candida* é o microrganismo mais frequente causador de IPCS seguido da bactéria gram-negativa *K.pneumoniae* nas crianças menores de um ano internadas na FSCMP.

- As cepas de *S.marsecens* foram as que apresentaram maior perfil de resistência a antibióticos com o fenótipo *ESBL* preponderante.

- As IPCS hospitalares confirmadas laboratorialmente por germes conhecidos como patogênicos são mais frequentemente associadas aos RNs prematuros, ao uso do cateter venoso central, uso de ventilação mecânica e internação em UTI.

- O tempo médio de internação das crianças menores de um ano foi prolongado com a ocorrência de IPCS.

- O principal desfecho clínico foi alta hospitalar.

- A taxa de letalidade global foi alta e os fatores associados a letalidade foram: uso de CVC, uso de ventilação mecânica, internação em UTI e infecção por *Candida*.

- As IPCS estão associadas a mortalidade elevada, devendo receber atenção da gestão hospitalar para que medidas de controle e prevenção embasadas em evidências clínicas e individualizados por estudos epidemiológicos sejam implementadas na clínica pediátrica.

REFERÊNCIAS

- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Anvisa intensifica controle de infecção em serviços de saúde. **Revista de Saúde Pública**, v.38, p.475-478, 2004.
- ARAÚJO, B.; PEREIRA, D. Políticas para controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) no Brasil, 2017. **Comunicação em Ciências da Saúde**, v.28, p.333-342, 2017.
- ARAÚJO, Fernanda Lopes et al. Adesão ao bundle de inserção de cateter venoso central em unidades neonatais e pediátricas. **Revista da Escola de Enfermagem USP**, v. 51, 2017.
- ARENDRUP, M.; PATTERSON, T. Multidrug-Resistant *Candida*: Epidemiology, Molecular Mechanisms, and Treatment. **Journal Infectious Diseases**, v.216, 2017.
- AYRES, Manuel et al. **BioEstat 5.0**: aplicações estatísticas nas áreas das ciências Biológicas e médicas. Belém: Sociedade Civil Mamirauá, Brasília: MCT/CNPQ, 2007. xxi, 364 p.
- BARD, J.; TEKIPPE, E. Diagnosis of Bloodstream Infections in Children. **Journal of Clinical Microbiology**, v.54, 2016.
- BATISTA FILHO, M.; CRUZ, R.S.B. A saúde das crianças no mundo e no Brasil. **Revista Brasileira de Saúde Materna e Infantil**, v.15, p.451-454, 2015.
- BRASIL. Agência Nacional De Vigilância Sanitária (ANVISA). **Pediatria**: prevenção e controle de Infecção Hospitalar. Brasília: Anvisa, 2006.
- BRASIL. Agência Nacional De Vigilância Sanitária (ANVISA). Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde. **Investigação e controle de bactérias multirresistentes**. Brasília: Anvisa, 2007.
- BRASIL. Agência Nacional De Vigilância Sanitária (ANVISA). **Infecção de Corrente sanguínea**: orientações para prevenção da infecção de corrente sanguínea. Brasília: Anvisa, 2010.
- BRASIL. Agência Nacional De Vigilância Sanitária (ANVISA). **Indicador Nacional das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde**. Brasília: Anvisa, 2011.
- BRASIL. Agência Nacional De Vigilância Sanitária (ANVISA). **Serviços de Atenção Materna e Neonatal**: Segurança e Qualidade. Brasília: Anvisa, 2014.
- BRASIL. Agência Nacional De Vigilância Sanitária (ANVISA). Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde. **Programa Nacional de Prevenção e Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde(2016-2020)**. Brasília: Anvisa, 2016.

BRASIL. Agência Nacional De Vigilância Sanitária (ANVISA). **Plano Nacional para a Prevenção e o Controle da Resistência Microbiana nos Serviços de Saúde**. Brasília: Anvisa, 2017a.

BRASIL. Agência Nacional De Vigilância Sanitária (ANVISA). **Critérios Diagnósticos de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde/Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Brasília: Anvisa, 2017b.

BRASIL. Agência Nacional De Vigilância Sanitária (ANVISA). **Boletim Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde nº16: Avaliação dos indicadores nacionais das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) e Resistência microbiana do ano de 2016**. Brasília: Anvisa, 2017c.

BRASIL. Agência Nacional De Vigilância Sanitária (ANVISA). **Medidas de Prevenção de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde**. Série Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde/Caderno 4. Brasília: Anvisa, 2017d.

BRASIL. Agência Nacional De Vigilância Sanitária (ANVISA). **Boletim Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde nº 17 - Avaliação dos indicadores nacionais das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) e Resistência microbiana do ano de 2017**. Brasília: Anvisa, 2018.

BRASIL. Agência Nacional De Vigilância Sanitária (ANVISA). **Orientações para a notificação nacional das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS), Resistência Microbiana (RM) e monitoramento do consumo de antimicrobianos no ano de 2019**. Brasília: Anvisa, 2019.

BRASIL. CASA CIVIL. **Lei nº 9.431, de 6 de janeiro de 1997**. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9431.htm Acesso em: 28 nov. 2018.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria nº 2616, de 12 de maio de 1998**. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt2616_12_05_1998.html Acesso em: 12 nov. 2018.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria nº 1218, de 26 de outubro de 2012**. Disponível em: http://www.lex.com.br/legis_23917028_PORTARIA_N_1218_DE_26_DE_OUTUBRO_DE_2012.aspx Acesso em: 05 nov. 2018.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **RDC nº 48, de 02 de junho de 2000**. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2000/rdc0048_02_06_2000.html Acesso em: 07 nov. 2018.

BUYS, H. et al., Klebsiella pneumoniae bloodstream infections at a South African children's hospital 2006–2011, a cross-sectional study. **BMC Infectious Diseases**, v.16, 2016.

CARVALHO, Renata Alves da Silva et al. Desigualdades em saúde: condições de vida e mortalidade infantil em região do nordeste do Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 49, 2015.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION - CDC. **Bloodstream Infection Event (Central Line-Associated Bloodstream Infection and Non-central Line Associated Bloodstream Infection)**. EUA: 2019. Disponível em: <https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/4psc_clabscurrent.pdf> Acesso em: 04 mar. 2019.

CHAN, Shannon et al. Candida species bloodstream infections in hospitalised children: A 10-year experience. **Journal of Pediatrics and Child Health**, v.51, p.857–861, 2015.

COHEN, B., LIU, J. LARSON, E. Changes in the incidence and antimicrobial susceptibility of healthcare-associated infections in a New York hospital system, 2006-2012. **Journal of Preventive Medicine and Hygiene**, v. 58, 2017.

DAVIS, Alan et al. Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. **Critical Care Medicine Journal**, v.45, n. 6, 2017.

DOI, André Mario et al. Epidemiology and microbiologic characterization of nosocomial candidemia from a Brazilian national surveillance program. **PLoS one**, v. 11, n. 1, p.1-9, 2016. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0146909>> Acesso em: 05 mar. 2018.

DONG, H.; CAO, H.; ZHENG, H. Pathogenic bacteria distributions and drug resistance analysis in 96 cases of neonatal sepsis. **BMC Pediatrics**, v. 17, 2017.

DRAMOWSKI, Angela et al. Trends in paediatric bloodstream infections at a South African referral hospital. **BMC Pediatrics**, v. 15, n. 1, p. 33, 2015. Disponível em: <<https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-015-0354-3>> Acesso em: 09 abr. 2018.

EUROPEAN CENTERS FOR DISEASE CONTROL (ECDC). **Surveillance Health-Care associated infections and preventions indicators in European intensive care units**. Estocolmo, 2017.

FRANÇA, Elisabeth Barboza et al. Principais causas da mortalidade na infância no Brasil, em 1990 e 2015: estimativas do estudo de Carga Global de Doença. **Revista Brasileira de epidemiologia**, v. 20, p. 46-60, 2017.

FERNANDES, Mariana. *Bundle* para a prevenção de infecção de corrente sanguínea. **Revista de enfermagem UFPE on line**, v.13, 2019.

FOX-LEWIS, Andrew et al. Antimicrobial Resistance in Invasive Bacterial Infections in Hospitalized Children, Cambodia, 2007–2016. **Emerging Infectious Diseases**, v.24, n 5, 2018.

HADDADIN, Yazan; REGUNATH, Hariharan. Central line associated blood stream infections (CLABSI). In: **StatPearls [Internet]**. StatPearls Publishing, 2019. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430891/> > Acesso em: 20 jan. 2019.

HAMMOUD, Majeda S. Culture-proven early-onset neonatal sepsis in Arab states in the Gulf region: two-year prospective study. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 55, p.11-15, 2017.

HE, X. et al. Antimicrobial resistance in bacterial pathogens among hospitalized children with community acquired lower respiratory tract infections in Dongguan, China (2011–2016). **BMC Infectious Diseases**, v. 17, 2017.

INSTITUTE FOR HEALTHCARE IMPROVEMENT (IHI). **5 millions lives Campaign**. Cambridge, 2008.

INSTITUTO LATINO AMERICANO DE SEPSE (ILAS). **Campanha de sobrevivência a sepsse protocolo clínico pediátrico: Atendimento ao paciente pediátrico com sepsse, sepsse grave e choque séptico**, v. 3, 2019.

INTERNATIONAL NOSOCOMIAL INFECTION CONTROL CONSORTIUM (INICC) Care. **Bundles to Prevent Central and Peripheral Line-Related Bloodstream Infections**, jan., 2017.

KOUTLAKIS-BARRON, I.; HAYDEN, T. Essentials of infection prevention in the pediatric population. **International Journal of Pediatrics and Adolescent Medicine**, v.3, p.143-152, 2016.

LABI, Appiah-Korang et al. Neonatal bloodstream infections in a Ghanaian Tertiary Hospital: Are the current antibiotic recommendations adequate?. **BMC infectious diseases**, v. 16, n. 1, p. 598, 2016.

LARRU, Beatriz et al., Bloodstream Infections in Hospitalized Children. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 35, n.5, 2016.

LA TORRE, F., BRADANZI, G., TROSTER, E. Fatores de risco para infecções da corrente sanguínea relacionadas a cateter em unidades de terapia intensiva pediátrica. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v.30, p.336-442, 2018.

LAUNAY, Elise et al. Why children with severe bacterial infection die: A population-based study of determinants and consequences of suboptimal care with a special emphasis on methodological issues. **PLOSone**, v. 9, n. 9, p.1-9, 2014.

LEE, Chien-Chung et al. Incidence and outcomes of acute kidney injury in extremely-low-birth-weight infants. **PLOSone**, nov., 2017.

LIN, Hui-Jia et al. Mortality and morbidity of extremely low birth weight infants in the mainland of china: a multi-center study. **Chinese medical journal**, v. 128, n. 20, p. 2743, 2015.

LOCHAN, Harsha et al. Bloodstream infections at a tertiary level paediatric hospital in South Africa. **BMC infectious diseases**, v. 17, n. 1, p. 750, 2017.

LUTHANDER, J. Age and risk factors influence the microbial a etiology of bloodstream infection in children. **Acta Paediatrica**, v.102, 2013.

MAGILL, S.S. et al. Changes in Prevalence of Health Care– Associated Infections in U.S. Hospitals. **The New England Journal of Medicine**, 2018.

MARCONDES, Eduardo et al. **Pediatria básica**. Tomo II. 4 ed., Sarvier, 2005.

MARRA, A.R. *et al.* Nosocomial Bloodstream Infections in Brazilian Hospitals:analysis of 2563 cases from a prospective Nationwide surveillance study. **Journal of Clinical Microbiology**, v.49, n. 5, p. 1866–1871, 2011.

MEDEIROS, Eduardo Alexandrino Servolo de ; WEY, Sergio Barsanti. Infecções hospitalares: princípios gerais para prevenção e controle. In: VERONESI, Ricardo; FOCACCIA, Roberto (Edt.). Veronesi-Focaccia: **tratado de infectologia**. 5. ed. rev. e atual. São Paulo: Atheneu, 2015. P.746 – 770.

MOTTA, Fábio Araújo et al. Risk factors for candidemia mortality in hospitalized children. **Jornal de Pediatria**, v. 93, 2017.

NGUYEN, Nhung TT et al. Childhood hospitalisation and related deaths in Hanoi, Vietnam: a tertiary hospital database analysis from 2007 to 2014. **BMJ open**, v. 7, n. 7, p. e015260, 2017.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). **OPAS/OMS e Anvisa apresentam estratégias para Segurança do Paciente**. 2019. Disponível em:https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=1106:opas-oms-e-anvisa-apresentam-estrategias-para-seguranca-do-paciente&Itemid=463 Acesso em: 20 out. 2019.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). **A global imperative for universal health coverage**. Suíça/OMS, 2018.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). Centro Latino-Americano de Perinatologia, Saúde da Mulher e Reprodutiva. **Prevenção de infecções relacionadas à assistência à saúde em neonatologia**. Montevideu:CLAP/SMR-OPS/OMS, 2017.

OZSUREKCI, Yasemim et al. Bloodstream infections in children caused by carbapenem-resistant versus carbapenem-susceptible gram-negative microorganisms: Risk factors and outcome. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 87, p.359–364, 2017.

PADOVEZE, M.; FORTALEZA, C. Infecções relacionadas à assistência à saúde: desafios para a saúde pública no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v.48, n.6, p. 995-1001, 2014.

PEDRAZA, Dixis Figueroa; ARAUJO, Erika Morganna Neves de. Internações das crianças brasileiras menores de cinco anos: revisão sistemática da literatura. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 26, p. 169-182, 2017.

PREZOTTO, Kelly Holanda et al. Hospitalizações de crianças por condições evitáveis no Estado do Paraná: causas e tendência. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 30, n. 3, p. 254-261, 2017.

PUOPOLO, Karen M. et al. Management of Neonates Born at ≥ 35 0/7 Weeks' Gestation With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. **Pediatrics**, v.142, n.6, 2018.

RHIE, Kyuyol et al. Etiology of invasive bacterial infections in immunocompetent children in Korea (2006–2010): a retrospective multicenter study. **Journal of Korean medical science**, v. 33, n. 6, 2017.

RIBEIRO, Amanda Cristina et al. Prevalência de microrganismos em infecções e casos de SEPSE associadas ao cateter: uma revisão da literatura. **Revista Ciência e Inovação**, v. 4, n. 1, 2019.

ROMANELLI, Roberta M. et al. Risk factors and lethality of laboratory-confirmed bloodstream infection caused by non-skin contaminant pathogens in neonates. **Jornal de Pediatria**, v. 89, p. 189-196, 2013.

ROSENTHAL, Victor Daniel et al. International Nosocomial Infection Control consortium report, data summary of 50 countries for 2010-2015: Device-associated module. **American Journal of Infection Control**, v.44, 2016.

ROXO JUNIOR, P.; RULLO, V.; VILELA, M. **Atualização em Alergia e Imunologia Pediátrica**: da Evidência á prática. São Paulo, Atheneu, 2016.

SANTOS, Ingrid Leticia et al. Hospitalização de crianças por condições sensíveis à atenção primária. **Cogitare Enfermagem**, v. 20, n. 1, 2015.

SILVA, A., OLIVEIRA, A. Segurança do paciente no cuidado à criança hospitalizada: evidências para enfermagem pediátrica. Impacto da implementação dos bundles na redução das infecções da corrente sanguínea: uma revisão integrativa. **Texto & Contexto Enfermagem**, v. 27, n. 1, 2018.

SILVA, C.P.R., *et al.* Redução das Infecções Primárias de Corrente Sanguíneas relacionadas a Cateter Venoso Central em Unidades de Terapia Intensiva Pediátricas e Neonatais Brasileiras: estudo quase experimental. **Revista Prevenção de Infecção e Saúde**, v.4, p. 1-8, 2018.

SILVA, M.; ALMEIDA, O. Brincar e aprender em hospitais: enfrentamento da doença na infância. **Educativa Goiânia**, v.19, 2016.

SIGAUQUE, Betuel *et al.* Invasive bacterial disease trends and characterization of group B streptococcal isolates among young infants in southern Mozambique, 2001–2015. **PloS one**, v. 13, n. 1, p. 1 – 16, 2018.

- SOARES, L.; OLIVEIRA, R., CARNEIRO, I. Infecções da corrente sanguínea por *Candida* spp. em unidade neonatal de hospital de ensino da Região Norte do Brasil: estudo dos fatores de risco. **Revista Panamazonica de Saúde**, v.4, 2013.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA (SBP). **Tratado de Pediatria**. Rio de Janeiro: Manole, 2017.
- SOFTIĆ, Izeta et al. Bacterial sepsis in neonates: Single centre study in a Neonatal intensive care unit in Bosnia and Herzegovina. **Acta medica academica**, v. 46, n. 1, 2017.
- SOSSOLOTE, Thaina Rocha et al. Perfil clínico, epidemiológico e laboratorial das infecções de corrente sanguínea em neonatos. **Arquivo Ciência e Saúde**, v.24, p.38-43, 2017.
- SOUSA, Derijulie et al. Morbidade em recém- nascidos prematuros de extremo baixo peso em unidade de terapia intensiva neonatal. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 17, p.149-157, 2017.
- SPAULDING, Alicen et al. Epidemiology of Bloodstream Infections in Hospitalized Children in the United States, 2009–2016. **Clinical Infectious Diseases**, v. 69, 2019.
- VISCOLI, Claudio. Bloodstream infections: The peak of the iceberg. **VIRULENCE**, v. 7, p.248–251, 2016.
- TEKE, Türkan Aydın et al. Clinical and microbiological features of resistant gram-negative bloodstream infections in children. **Journal of infection and public health**, v. 10, n. 2, p. 211-218, 2017.
- UNITED NATIONS CHILDREN'S FUND (UNICEF). **Levels & Trends- Child Mortality**. Nova Iorque: 2018a.
- UNITED NATIONS CHILDREN'S FUND (UNICEF). **The urgent need to end newborn deaths**. Nova Iorque: 2018b.
- WEGNER, William et al. Segurança do paciente no cuidado à criança hospitalizada: evidências para enfermagem pediátrica. **Revista gaúcha de Enfermagem**, v. 38, 2017.
- YUSEF, Dawood et al. Clinical characteristics and epidemiology of sepsis in the neonatal intensive care unit in the era of multi-drug resistant organisms: a retrospective review. **Pediatrics & Neonatology**, v. 59, n. 1, p. 35-41, 2018.
- ZHANG, Ye et al. Risk factors for carbapenem-resistant *K. pneumoniae* bloodstream infection and predictors of mortality in Chinese paediatric patients. **BMC Infectious Diseases**, v. 18, 2018.

APÊNDICE A- FICHA DE COLETA DE DADOS

<p>REGISTRO DO PRONTUÁRIO:</p> <p>NOME:</p> <p>DATA DE NASCIMENTO: IDADE:</p> <p>FAIXA ETÁRIA: RN () LACTENTE ()</p> <p>SEXO: F () M ()</p> <p>DATA DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR:</p> <p>DATA DO DESFECHO CLÍNICO</p> <p>TIPO DO DESFECHO: ALTA () ÓBITO ()</p> <p>TEMPO DE INTERNAÇÃO HOPSITALAR:</p>
<p>PREMATURIDADE: SIM () NÃO ()</p> <p>PESO AO NASCIMENTO:</p> <p>CLASSIFICAÇÃO DO PESO AO NASCIEMNTO:</p> <p>USO DE CATETER VENOSO CENTRAL: SIM () NÃO ()</p> <p>TIPO DE UNIDADE DE INTERNAÇÃO:</p> <p>NECESSIDADE DE TERAPIA RENAL SUBSTITUTIVA: SIM () TIPO: NÃO ()</p> <p>NECESSIDADE DE VENTILAÇÃO MECÂNICA: SIM () NÃO ()</p>
<p>DATA DA CULTURA DE SANGUE:</p> <p>AGENTE ETIOLÓGICO:</p> <p>PERFIL DE SUSCETIBILIDADE DO AGENTE ETIOLÓGICO AOS ANTIMICROBIANOS</p> <p>TEMPO DE INTERNAÇÃO QUANDO COLETADA A CULTURA:</p> <p>TEMPO DE INTERNAÇÃO ATÉ O DESFECHO</p>

APÊNDICE B – TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS (TCUD)

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL

Termo de Compromisso de Utilização de Dados (TCUD)

Eu, **Cássia de Barros Lopes**, aluna do Curso de Doutorado em Clínica das Doenças Tropicais do Nucleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará, orientada pela **Prof. Dr. Anderson Raiol Rodrigues**, no âmbito do projeto de pesquisa intitulado **“AVALIAÇÃO DO PERFIL MICROBIOLÓGICO E DESFECHO CLINICO DAS INFECÇÕES BACTERIANAS EM CRIANÇAS DE UM HOSPITAL PUBLICO DE BELEM-PA.”**, me comprometo com a utilização dos dados contidos no projeto de pesquisa integrado da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCMP), para fim de obtenção dos objetivos previstos na presente pesquisa, e somente após receber a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da FSCMP, e posteriormente a autorização dos setores, mediante comprovação de aceite institucional fornecido pela Gerência de Pesquisa desta fundação.

Comprometemo-nos a manter a confidencialidade dos dados coletados nos arquivos/prontuários da FSCMP, bem como com a privacidade de seus conteúdos.

Esclarecemos que os dados a serem coletados se referem à análise de dados de crianças internadas com infecção bacteriana e que estes arquivos/prontuários serão coletados no setor de Gerência de Informação de Pacientes (GIPE) e na base de dados do projeto integrado.

Declaro entender que é nossa à responsabilidade de cuidar da integridade das informações e de garantir a confidencialidade dos dados e a privacidade dos indivíduos que terão suas informações acessadas.

Também compreendo como minha responsabilidade de não repassar os dados coletados ou o banco de dados em sua íntegra, ou parte dele, a pessoas não envolvidas nesta pesquisa.

Por fim, me comprometo com a guarda, cuidado e utilização das informações apenas para cumprimento dos objetivos previstos nesta pesquisa aqui referida.

Belém, ____ / ____ / ____

Cássia de Barros Lopes

Pesquisadora Responsável

Telefone: (91) 981513436

Email: cassianefro@yahoo.com.br

Prof. Dr. Anderson Raiol Rodrigues

Endereço: Av. Generalissimo Deodoro, 92.

Telefone: 32419864

Email: arr@ufpa.br

FUNDAÇÃO SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DO PARÁ -
FSCMPA



Continuação do Parecer: 2.869.530

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS:

A pesquisa não realizará nenhuma intervenção direta junto ao paciente. Oferece risco mínimo e estes riscos estão relacionados a quebra de sigilo. Todas as informações necessárias para a formulação do trabalho serão extraídas a partir de investigação de prontuários. Os pesquisadores responsabilizam-se em assegurar a confidencialidade e a privacidade destes pacientes. Sendo mantido o anonimato da identificação e das informações pessoais relacionadas à amostra investigada, de acordo com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

- D** Garante-se também a não utilização das informações para qualquer acesso privilegiado ou diferenciado, diante dos não participantes da pesquisa, aos serviços de saúde.

BENEFÍCIOS:

O conhecimento da prevalência das bactérias circulantes no hospital, permite chamar a atenção da comunidade médica para o uso racional e assertivo de antibióticos; diminuindo um fator principal para o aumento de cepas de patógenos resistentes a multidrogas, o que tem impactado desfavorável na evolução clínica dos pacientes, bem como identificar a incidência de óbito e fatores correlacionados aos desfechos clínicos das infecções bacterianas nas crianças menores de 13 anos de idade.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Nenhum comentário ou consideração a ser efetuado, considerando os aspectos éticos avaliados.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos de apresentação obrigatória presentes e de acordo com o exigido.

Recomendações:

Nenhuma recomendação a ser efetuada.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Nenhuma pendência ou inadequação foi identificada, considerando os aspectos éticos da pesquisa, que inviabilize a realização da mesma.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto aprovado após reunião do colegiado.

Endereço: Tv. Bernal do Couto, 1040 CEP: 66.050-380
Bairro: Umarizal
UF: PA Município: BELEM
Telefone: (91)4009-2264 Fax: (91)4009-0328 E-mail: cep.fscmp@gmail.com

APÊNDICE C – APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA

FUNDAÇÃO SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DO PARÁ - FSCMPA


Comissão de Ética: 1.355.007

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Posterior	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PL DE ORMAÇÕES SÁZIAS DO P RUCIO 1182420.pdf	31/07/2018 10:58:39		Aceito
Avaliação de Pesquisa em Curso	CARTA DE FACILITE ORIENTADOR.pdf	31/07/2018 10:50:32	Comissão de ética Lopes e Lopes	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Informativa	PRODUTOCANSALOPES.docx	31/07/2018 10:47:29	Comissão de ética Lopes e Lopes	Aceito
Formulário de Asses.	F0242018070100.pdf	31/07/2018 10:44:14	Comissão de ética Lopes e Lopes	Aceito
		25/07/2018 11:05:00	Comissão de ética Lopes e Lopes	Aceito

Situação do Projeto: **Aprovado**
 Necessita Apreciação da Comissão: **NÃO**

BELEM, 02 de Setembro de 2018

Gabriela Ribeiro Farias
 Coordenadora da Comissão de Ética em Pesquisa
 FSCMPA

Assinado por:
Gabriela Ribeiro Farias de Farias
 (Coordenadora)

Endereço: Tv. Dourado, Quad. 1040
 Bairro: Graças CEP: 66.043-000
 UF: PA Município: BELÉM
 Telefone: (07)4009-2064 Fax: (07)4009-2065 E-mail: ccet.fscmpa@fscmpa.org.br

Página 05 de 10