

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA E
PARASITOLOGIA APLICADAS
CURSO DE DOUTORADO

JULIANA PENA PORTO

**Vigilância Epidemiológica em UTI Pediátrica e de MRSA
em Hospital de Assistência Terciária do Estado de Minas
Gerais.**

Uberlândia
Agosto – 2012

JULIANA PENA PORTO

Tese apresentada ao colegiado do Programa de
Pós-Graduação em Imunologia e Parasitologia
Aplicadas como requisito parcial para a
obtenção do título de doutor.

Juliana Pena Porto

Prof^a. Dr^a. Rosineide Marques Ribas
(orientador/a)

Prof. Dr. Paulo P. Gontijo Filho
(co-orientador)

Uberlândia
Agosto - 2012

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

P838v Porto, Juliana Pena, 1983-

2012 Vigilância epidemiológica em UTI pediátrica e de MRSA
em Hospital de Assistência Terciária do Estado de Minas
Gerais / Juliana Pena Porto. -- 2012.

93 f. : il.

Orientadora: Rosineide Marques Ribas.

Co-orientador: Paulo P. Gontijo Filho.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Uberlândia,
Programa de
de Pós-Graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas.
Inclui bibliografia.

1. Microbiologia - Teses. 2. Staphylococcus aureus - Teses. 3. Infec-
ção hospitalar - Teses. 4. Vigilância epidemiológica - Teses. I. Ribas,
Rosineide Marques. II. Gontijo Filho, Paulo Pinto. III. Universidade
Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Imunologia e
Parasitologia Aplicadas. IV. Título.

CDU: 579

“As pessoas que vencem neste mundo são as que procuram as circunstâncias de que precisam e, quando não as encontram, as criam.”

George Bernard Shaw

Dedico este trabalho a todos que de alguma maneira estiveram presentes durante essa difícil jornada.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela vida, pelas oportunidades e pelas pessoas que me cercam.

Aos meus familiares pela constante presença, física e mental, que me é tão valiosa.

Aos meus pais, Ângela Márcia e João Humberto por todo amor, dedicação, apoio, sem eles eu não teria chegado até aqui.

Aos meus amigos pela compreensão e companheirismo.

A meu namorado, André, por todo suporte, força, paciência, carinho e amor.

A minha orientadora, Profa. Dra. Rosineide, por toda disponibilidade, dedicação e apoio, e por confiar em mim.

A meu co-orientador, Prof. Dr. Paulo, por todo auxílio e disponibilidade durante o desenvolvimento deste trabalho.

Aos Drs. Aglai Arantes e Dr. Orlando Mantese e a toda a equipe da UTI pediátrica por terem aberto as portas da UTI do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.

Aos colegas Deivid e Paola, a Professora Júlia Duarte e ao Prof. Dr. Marcus Duarte pela contribuição na análise estatística.

Ao Professor Tiong Hiap Ong pela confecção do Abstract.

A toda equipe do laboratório de Microbiologia Clínica do hospital pela importante colaboração.

Aos técnicos do laboratório de Microbiologia de ensino da Universidade Federal de Uberlândia, Claudete, Ricardo e Samuel por toda amizade e ajuda.

Aos companheiros de jornada Raquel, Renata, Lílian, Ana Luiza, Daiane, Deivid, Paola, Melina, Iara, Nayara, Ana Paula, Nayara, Marcília, Michel, Sabrina, Everton, Elias, Bruno e Professores Geraldo Melo, Denise e Karine por todos os momentos de ajuda e amizade.

Aos funcionários Lucileide, Lucélia, Jorge e João Neto por toda colaboração.

Aos pacientes que participaram deste estudo com tanta compreensão.

A todos os professores do Programa de Pós-graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas.

Aos colegas do curso de Enfermagem por todo apoio e torcida.

Aos professores Dr. Arthur Velloso Antunes, Dra. Denise Von Dolinger e Dra. Júlia Maria Costa Cruz, que com tanta disponibilidade participaram da minha qualificação.

Aos professores Dra. Lizandra, Dra. Roseli, Dr. Orlando, Dra. Eliana, Dra. Rosineide, Dra. Renata e Dra. Karine, por toda colaboração e disponibilidade em participar de minha defesa.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas	VII
Lista de Tabelas	IX
Lista de Figuras	XI
Lista de Anexos	XII
Resumo	13
Abstract	14
1. Introdução	15
1.1 Infecções relacionadas a assistência à saúde (IRAS)	15
1.2 IRAS na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP)	17
1.3 IRAS por <i>Staphylococcus aureus</i>	19
2. Objetivos	22
2.1 Objetivo Geral	22
2.2 Objetivos Específicos	22
3. Casuística e Métodos	23
3.1 Hospital	23
3.2 Desenho do Estudo	23
3.2.1 Vigilância através da busca ativa de pacientesna UTIP segundo o “National Healthcare Safety Network” (NHSN – 2007/2008)	23
3.2.2 Vigilância Laboratorial para recuperação de <i>S.aureus</i> do HC-UFU	24
3.3 Definições	25
3.4 Cálculo das taxas e Densidade de Incidência	26
3.4.1 Consumo de antibióticos	27
3.5 Técnicas Microbiológicas	27
3.5.1 Cultura da Ponta do Cateter Venoso Central	27
3.5.2 Técnica semi-quantitativa de Maki ou “Roll-plate”	28
3.5.3 Técnica de Vortexing/Quantitativa	28
3.5.4 Coleta de pele no sítio de inserção do CVC	28
3.5.5 Coleta de material do canhão/ “Hub”do cateter	28
3.5.6 Hemoculturas	29
3.5.7 Pesquisa de colonização nasal	30
3.5.8 Identificação dos <i>S.aureus</i> obtidos das amostras de narina	30
3.6 Determinação da susceptibilidade aos antimicrobianos das amostras isoladas dos pacientes pediátricos	30
3.6.1 Teste de triagem em agar incorporado com oxacilina e NaCl (“Screening”)	30

3.6.2 Amostras Controles	30
3.7 Termo de Consentimento e Comissão de Ética	30
3.8 Análise estatística	31
4.Resultados	32
4.1Etapa UTI Pediátrica	32
4.2Etapa Hospital	44
5.Discussão	54
6.Conclusões	64
7.Referências Bibliográficas	66
Anexos	86
Anexo I: Ficha de vigilância de pacientes – UTI Adultos	87
Anexo II: Termo de Consentimento do Comitê de Ética	88
Anexo III: Termo do Consentimento livre e esclarecido	89
Anexo IV: Organograma da População estudada	90
Anexo V: Comparação entre as três Unidades de Terapia Intensiva do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.	91
Anexo VI: Microrganismos relacionados ao desenvolvimento de infecções nas Unidades de Terapia Intensiva do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.	92
Anexo VII: Trabalhos Publicados.	93

LISTA de ABREVIATURAS

ASIS – “Average Severity of Illness Score”

ATCC - “American Type Culture Collection”

BGN – Bacilo Gram-negativo

bpm – Batimentos por minuto

CA-MRSA – “Community acquired Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*”

CDC – “Center of Disease Control and Prevention”

CEP – Comitê de ética em pesquisa

CGP – Cocos Gram-positivos

CLSI – “Clinical and Laboratory Standards Institute”

cm – Centímetros

cm² – Centímetros quadrados

CVC – Cateter Vascular Central

DDD – Dose Diária Definida

DU – Densidade de utilização

ESBL – β -lactamase de amplo espectro

HC-UFG – Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia

ICS – Infecção de Corrente Sanguínea

IRAS – Infecção relacionada à assistência a saúde

ITU – Infecção do trato urinário

MIC – “Minimum Inhibitory Concentration”

min - minuto

mL – Mililitro

mm³ – Milímetros Cúbicos

MRSA – “Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*”

MSSA – “Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*”

mmHg – Milímetros de Mercúrio

NaCl – Cloreto de sódio

NHSN – “National Healthcare Safety Network”

NNISS – “National Nosocomial Infections Surveillance System”

OMS – Organização Mundial de Saúde

PaCO₂ – Pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial

PAV – Pneumonia associada à ventilação mecânica

PBP2a – Proteína Ligadora de Penicilina 2a

PBS – “Phosphate buffered saline”

rpm – Respiração por Minuto

SCCmec – “Staphylococcal cassette chromosome mec”

SCoN – *Staphylococcus* coagulase-negativo

SNG – Sonda nasogástrica

SUS – Sistema Único de Saúde

UFC/mL – Unidade Formadora de colônia por mililitro

UFC/cm² – Unidade Formadora de Colônia por Centímetro Quadrado

UFU – Universidade Federal de Uberlândia

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

UTIP – Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica

VM – Ventilação Mecânica

VRE – “Vancomycin-resistant *Enterococcus*”

µg – microgramas

µg/mL – microgramas por mililitro

µL – microlitros

LISTA de TABELAS

Tabela 1: Características e mortalidade dos pacientes admitidos na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, entre agosto/09 e agosto/10. – pág-33

Tabela 2: Taxas de Infecções Hospitalares de Pacientes Admitidos na Unidade de Terapia Intensiva pediátrica, entre agosto/09 e agosto/10. – pág-35

Tabela 3: Foco de sepse hospitalar desenvolvidas pelos pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, entre agosto/09 e agosto/10. – pág-36

Tabela 4: Fatores de risco para infecção hospitalar em pacientes admitidos na UTIP¹ do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, entre agosto/09 e agosto/10. – pág-38

Tabela 5: Patogênese das infecções associadas/relacionadas ao Cateter venoso central e das infecções assintomáticas desenvolvidas pelos pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital de Clínicas da UFU, entre agosto/09 e agosto/10. – pág-40

Tabela 6: Consumo de antibióticos em DDD por 1000 pacientes-dia de carbopenêmicos, cefalosporinas de 3^a e 4^a geração e vancomicina na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, entre agosto/09 e agosto/10. – pág-42

Tabela 7: Frequência de positividade de *S. aueru*s na narina, sítio de inserção e canhão do cateter de acordo com o momento da coleta. – pág-43

Tabela 8: Frequência de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina em amostras isoladas do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia de janeiro a dezembro de 2010 de acordo com o sítio de isolamento. – pág-44

Tabela 9: Taxas de Infecções por *S.aureus* de Pacientes Internados no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia entre janeiro e dezembro/10. – pág-45

Tabela 10: Consumo de antibióticos em DDD por 1000 pacientes-dia de carbopenêmicos, cefalosporinas de 3^a e 4^a geração e vancomicina no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, entre janeiro/10 e dezembro/10. – pág-48

Tabela 11: Fatores de risco e taxa de mortalidade para o desenvolvimento de infecção por MRSA. – pág-49

Tabela 12: Sucesso das variáveis pareadas dos pacientes com infecção hospitalar de corrente sanguínea por *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina, casos e seus controles, internados no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia – UFU, no período de Janeiro a Dezembro de 2010. – pág-52

Tabela 13: Letalidade dos 14 pares de pacientes, casos com infecção hospitalar de corrente sanguínea por *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina e seus respectivos controles, internados no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia – UFU, no período de Janeiro a Dezembro de 2010. – pág-53

LISTA de FIGURAS

Figura 1: Diagnóstico e patógenos das infecções hospitalares adquiridas pelos pacientes internados na UTI Pediátrica do HC-UFU entre agosto/09 e agosto/10. – pág-36

Figura 2: Uso de antibióticos por pacientes não infectados e internados na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, entre agosto/09 e agosto/10. – pág-37

Figura 3: Taxa de infecção hospitalar por 1000 pacientes-dia e dose diária definida de antibióticos utilizados pelos pacientes internados na UTIP do HC-UFU entre agosto/09 e agosto/10. – pág-41

Figura 4: Distribuição de MRSA e MSSA isolados dos pacientes atendidos no HC-UFU entre janeiro e dezembro/10. – pág-45

Figura 5: Taxas de infecções por MRSA e MSSA por 1000 pacientes-dia adquiridas pelos pacientes atendidos no HC-UFU entre janeiro e dezembro/10. – pág-46

Figura 6: Taxas de infecções hospitalares e comunitárias apresentadas pelos pacientes atendidos no HC-UFU entre janeiro e dezembro/10. – pág-47

Figura 7: Taxas de infecções hospitalares por MRSA por 1000 pacientes-dia e dose diária definida de antibióticos utilizados pelos pacientes internados no HC-UFU entre janeiro e dezembro/10. – pág-49

Figura 8: Período em dias entre a admissão do paciente e a ocorrência de *S.aureus*/MRSA no sangue. – pág-51

Figura 9: Curva de sobrevivência usando o método de Kaplan Meier para pacientes com infecção de corrente sanguínea por MRSA comparados com aqueles com infecção por MSSA. – pág-53

LISTA de ANEXOS

Anexo I – Ficha de Vigilância de Pacientes.

Pág.87

Anexo II – Termo de Consentimento do Comitê de Ética.

Pág. 88

Anexo III – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Pág. 89

Anexo IV – Organograma da população estudada.

Pág.90

Anexo V – Comparação entre as três Unidades de Terapia Intensiva do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.

Pág.91

Anexo VI - Anexo VI: Microrganismos relacionados ao desenvolvimento de infecções nas Unidades de Terapia Intensiva do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.

Pág.92

Anexo VII – Trabalhos publicados

Pág.93

Resumo

As infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) representam uma das principais causas de morbidade, mortalidade e custos, principalmente aquelas causadas por bactérias resistentes e multirresistentes aos antibióticos. O presente estudo propôs avaliar a epidemiologia e etiopatogenia das IRAS na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP), assim como dos pacientes com infecções por *S. aureus* em hospital terciário de ensino, com foco nas taxas de incidência e indicadores epidemiológicos, densidade de uso de antibióticos, fatores de risco para desenvolvimento dessas infecções e mortalidade associada ao *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA). O estudo incluiu vigilância NHSN (“National Healthycare Safety Network”) (prospectiva, longitudinal), de pacientes internados na UTIP do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU), com recuperação dos isolados no laboratório do hospital, e avaliação dos fatores de risco através de estudo caso (pacientes com IRAS) versus controle (pacientes sem infecção), no período de Agosto/2009 a Agosto/2010. Uma ficha individual, com dados epidemiológicos, clínicos e microbiológicos foi preenchida para vigilância das infecções por *S. aureus*. Foram utilizadas 255 isolados de *S. aureus* obtidas de 230 pacientes, identificadas pelo laboratório de microbiologia do HC-UFU, durante o período de janeiro a dezembro de 2010. Foi realizado um estudo caso versus controle pareado para avaliar a taxa de mortalidade associada ao MRSA, considerando, apenas, os pacientes com infecção de corrente sanguínea. O trabalho foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da universidade (nº003/11). As IRAS foram causa significativa de morbidade intra-hospitalar nos pacientes na UTIP, com taxa de 26,7 infecções hospitalares por 1000 pacientes-dia. A sepse (19,6 por 1000 pacientes-dia) foi a infecção mais comum, e 44,1% dos pacientes com sepse apresentaram sepse primária, com o CVC como foco principal ou desconhecido, enquanto nas secundárias, o pulmão e trato urinário foram os focos mais frequentes (8,8% cada). A análise univariada dos fatores de risco para IRAS apontou os seguintes: uso do CVC ($p=0,01$), uso de mais de dois antibióticos ($p<0,001$), tempo de internação ($p<0,0001$) e score ASIS V ($p<0,001$), sendo os dois primeiros independentes para o desenvolvimento de IRAS. Dentre os 15 casos de infecções de corrente sanguínea associadas ao CVC, 40,0% foram relacionadas ao uso deste dispositivo. A elevada densidade de uso de antibióticos não foi relacionada à diminuição na incidência de IRAS no período investigado. A avaliação do *S. aureus* no hospital revelou que 29,8% foram MRSA. Os indicadores epidemiológicos mostraram taxa de infecção de 40,5 por 1000 pacientes-dia. A sepse foi a infecção mais comum no período investigado. O uso de antibióticos, também não foi relacionado ao aumento na incidência de infecções hospitalares por MRSA/1000 pacientes-dia. Na análise dos fatores de riscos, somente o uso prévio de antibióticos ($p<0,001$) foi fator independente para infecção por MRSA. A mortalidade hospitalar foi显著mente maior entre os pacientes que tiveram infecção por MRSA. A taxa de mortalidade associada no grupo de pacientes com ICS por MRSA foi de 50,0% ($p=0,0134$). A taxa de IRAS na UTI pediátrica foi alta (22,0%), com a maioria adquirida na unidade e representada pela família Enterobacteriaceae como agentes causais. A sepse foi a causa mais comum de IRAS, tanto na UTIP quanto por *S. aureus* no hospital, com significante associação com uso de dispositivos invasivos. Nossos dados sugerem que a resistência à meticilina pode ser relacionada com maior mortalidade associada ao microrganismo, entre os pacientes que adquiriram infecções hospitalares da corrente sanguínea por *S. aureus*.

Palavras Chave: IRAS, UTI pediátrica, Infecção de corrente sanguínea, *Staphylococcus aureus*.

Abstract

Healthcare-associated infections (HAI) represent a major cause of morbidity, mortality and costs, principally those caused by bacteria resistant and multiresistant to antibiotics. The present study evaluates the epidemiology and pathogenesis of HAI in the Pediatric Intensive Care Unit (PICU), as well as in patients with infections caused by *S. aureus* in a tertiary-care teaching hospital, focusing on incidence rates and epidemiological indicators, density of use of antibiotics, risk factors for development of these infections and associated mortality to Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). The study included “National Helathycare Safety Network” (NHSN) surveillance (prospective, longitudinal) of patients in PICU of Hospital de Clínicas of the Federal University of Uberlândia (HC-UFU), the samples were recovered from the microbiology laboratory of the hospital, and evaluation of risk factors was made through a case (patients with HAI) versus control (patients without infection) study, from August/2009 to August/2010. An individual form of surveillance, with epidemiological, clinical and microbiological data from patients with *S. aureus* infections was filed. We recovered 255 isolates of *S. aureus* obtained from 230 patients, identified by the microbiology laboratory of the HC-UFU, from January to December 2010. We conducted a case-control matched study to assess associated mortality rates by MRSA, considering only patients with bloodstream infection (BSI). The study was approved by the Research Ethics Committee of the University (no003/11). HAI were a significant cause of morbidity in patients in the PICU, with a rate of 26.7 nosocomial infections per 1000 patient-days. Sepsis (19.6/1000 patient-days) was the most common infection, and 44.1% of the patients with sepsis had primary sepsis, and the main source of these infection were CVC or unknown, while in the secondary sepsis, lung and urinary tract were more frequent sources (8.8% each). Univariate analysis of risk factors for HAI showed the following: use of CVC ($p = 0.01$), use of more than two antibiotics ($p < 0.001$), length of stay ($p < 0.0001$) and ASIS V score ($p < 0.001$), the first two being independent for the development of HAIS. Among the 15 cases of bloodstream infections associated with CVC, 40.0% were related to the use of this device. The high density of antibiotic use was not related to a decrease in the incidence of HAI in the investigated period. The evaluation of *S. aureus* in the hospital showed that 29.8% was MRSA. The epidemiological indicators showed an infection rate of 40.5 per 1000 patient-days. Sepsis was the most common infection in the investigated period. The use of antibiotics was not related to increased incidence of nosocomial infection by MRSA/1000 patient-days. Analyzing the risk factors, only the prior use of antibiotics ($p < 0.001$) was an independent factor for MRSA infection. The hospital mortality was significantly higher among patients who had MRSA infection. The associated mortality rate of patients with MRSA BSI was 50.0% ($p = 0.0134$). The rate of HAI in the pediatric ICU was high (22.0%), with the majority acquired in the unit and represented by the family of Enterobacteriaceae as main agents. Sepsis was the most common cause of HAI in both, PICU and *S. aureus* infections in the hospital, with significant association with invasive devices. Our data suggest that methicillin resistance may be related with increased associated mortality to the microorganism among patients who acquired nosocomial bloodstream infection by *S. aureus*.

Keywords: HAI, pediatric ICU, bloodstream infection, *Staphylococcus aureus*.

1 - Introdução

1.1 - Infecções Relacionadas à Assistência a Saúde (IRAS):

As IRAS representam uma das principais causas de morbidade, mortalidade e custos (GASTMEIER et al., 1998), principalmente aquelas causadas por bactérias resistentes aos antibióticos (SAFDAR; MAKI, 2002). No Brasil, é notória a escassez de dados sobre as principais características epidemiológicas dessas infecções. O agravamento do problema é associado à falta de recursos humanos e financeiros, à inexistência de laboratórios e à prática usual de terapêutica antimicrobiana empírica, o que justifica taxas mais elevadas de IRAS, bem como a participação de microrganismos resistentes e multirresistentes. O resultado desta situação é o oferecimento de serviços com qualidade inferior, o que gera, consequentemente, aumento nos custos hospitalares (TOUFEN JUNIOR et al., 2003; KOLLEF, 2005).

As IRAS atingem 5 a 10% dos pacientes internados em países desenvolvidos, entretanto, sua incidência pode ser duas a 20 vezes maior nos países em desenvolvimento (WHO, 2007).

Vários estudos têm demonstrado o impacto econômico das IRAS sobre o sistema de saúde. Segundo Elward e colaboradores (2005), estima-se um custo anual de 6,7 bilhões de dólares com IRAS nos Estados Unidos, acrescido de 40 mil dólares por paciente pediátrico acometido por infecção de corrente sanguínea. Um estudo realizado por Toufen Júnior e colaboradores (2003) em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) de hospital terciário brasileiro, evidenciou taxas de infecções mais elevadas comparadas com UTIs do México e da Europa (VINCENT, et al., 1995; LEON-ROSALES, et al., 2000).

No momento, entre os exemplos de bactérias que têm predominado no ambiente hospitalar – devido à existência de fenótipos e/ou genótipos com resistência aos antimicrobianos – destacam-se: VRE (“Vancomycin Resistant *Enterococcus*”) e MRSA (“Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*”) entre as bactérias Gram-positivas, e os membros da família enterobacteriaceae produtoras de β lactamases de amplo espectro (ESBL e AmpC) e bactérias não fermentadoras, principalmente *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* entre as bactérias Gram-negativas (MOELLERING, 1998).

Existem vários estudos que exemplificam a relação entre o consumo de antibióticos e a emergência de resistência bacteriana nesses principais fenótipos relacionados (McGOWAN, 1987; MEYER et al., 2003; SANTOS et al.; 2007), entretanto, vários outros fatores também são relacionados ao aumento nas taxas de infecções por microrganismos resistentes e

multirresistentes nos hospitais, dentre eles: maior gravidade da doença de base, imunocomprometimento, uso de procedimentos invasivos, tempo de hospitalização prolongado, introdução de microrganismos resistentes e multirresistentes da comunidade e práticas de prevenção e controle ineficazes, entre outros (HERSHOW, KHAYR, SMITH, 1992; RUSSEL, HUGO, AYLIFFE, 1992; CHAMBERS, 2001; GONTIJO-FILHO, 2002; ARANTES et al., 2003). O problema é mais evidente pela presença significativa de pacientes internados com infecções de natureza comunitária, o que contribui para que os antibióticos estejam entre os medicamentos mais prescritos nos hospitais (PRADE, 1995).

Se considerarmos que a resistência bacteriana pode ser tratada como problema ecológico, fica claro que o uso empírico, inapropriado e intenso de antibióticos deve ser desencorajado (SHLAES et al., 1997), visto que a maior pressão seletiva destes medicamentos resulta tanto na seleção de microrganismos resistentes quanto no desenvolvimento de colonização e/ou infecção, geralmente por aqueles microrganismos multirresistentes (WASHIO et al., 1997; CARMELI et al., 1999; HARRIS et al., 2002; WEBER et al., 2003; PATERSON, 2004; COOK et al., 2006).

Em estudo realizado na UTI de adultos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFG) no período de maio/2006 a abril/2007 por Moreira e colaboradores (2009), a prescrição de cefalosporinas de 3^a e 4^a geração (496,9 DDD/1000 pacientes-dia) foi mais elevada quando comparada com dados norte-americanos (NNIS, 2004) e alemães (MEYER et al., 2003). Isto poderia justificar, em parte, o fato de os patógenos serem mais resistentes nas UTIs, uma vez que são populações pequenas e submetidas ao uso intenso de antibióticos e procedimentos invasivos (McGOWAN, 1987; SHLAES et al., 1997).

Nos últimos anos, vem crescendo a adesão ao emprego da prática do descalonamento de antibióticos como a melhor estratégia para lidar com infecções graves (KOLLEF, 2006). Ela é definida como um processo em dois estágios: o primeiro implica na administração de antibióticos de amplo espectro nas primeiras 24 horas da suspeita clínica de infecção; já o segundo processo implica na redução do espectro do antibiótico com base nos resultados microbiológicos (ZELL; GOLDMAN, 2007).

Devido à rápida disseminação mundial de germes de resistência em microrganismos hospitalares e ao forte impacto negativo sobre a terapêutica antimicrobiana é fundamental o melhor esclarecimento da epidemiologia das IRAS por esses microrganismos. Felizmente, estudos avaliativos desta epidemiologia global começam a ser realizados no Brasil e poderão contribuir para que possamos responder questões poucos esclarecidas, permitindo melhorias e ações mais efetivas na prevenção e controle das IRAS em hospitais de grande porte.

1.2 - IRAS em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP):

As IRAS afetam cerca de 30% dos pacientes em UTI. No Brasil, menos de 10% dos leitos hospitalares disponíveis estão nestas unidades e inexistem dados de estudos multicêntricos sobre infecções hospitalares nestas unidades (TOUFEN JUNIOR et al., 2003).

As UTIs pediátricas diferem das UTIs de adultos de várias maneiras, além da idade dos pacientes. Elas geralmente são multidisciplinares, ou seja, têm poucos pacientes que possam justificar a separação da unidade em médica e cirúrgica; frequentemente faltam barreiras físicas entre os pacientes (comumente observadas nas UTIs de adultos); as crianças possuem menos doenças crônicas ou degenerativas do que os adultos; e a maioria delas, se tratadas corretamente, retornam mais rapidamente à vida normal (GAYNES et al., 1996).

Até o momento, existem poucos trabalhos que demonstram aspectos relacionados à epidemiologia das IRAS na população pediátrica, entretanto, a grande maioria deles demonstra que infecções de corrente sanguínea (ICSs) primárias são as infecções mais frequentes, com taxas que variam de 7,7 a 43,9/1000 CVC-dia (CDC, 1999, YOGARAJ et al., 2002, URREA et al., 2003).

Infecção de corrente sanguínea é a principal infecção que acomete pacientes em UTIs pediátricas (28 a 52%), seguida de pneumonias – inclusive as associadas à ventilação mecânica (PAV), infecção de trato urinário (ITU), infecções entéricas, de sítio cirúrgico e de pele (RAYMOND, AUJARD, BEKASSI, 2000; GRAY, GOSSAIN, MORRIS, 2001; STOVER, SHULMAN, BRATCHER, 2001; GROHSKPOF et al., 2002; URREA et al., 2003) –, sendo que infecções de corrente sanguínea e pneumonias são responsáveis por 50% de todas as infecções nesta população e a internação na UTI é responsável por um adicional de 12 a 22% nesta taxa (RICHARDS et al., 1999; HUSKINS; GOLDMAN, 2004).

Na UTI pediátrica do HC-UFG, os dados resultantes de vigilância realizada pela equipe responsável pela unidade demonstraram que a pneumonia e ICSs são as causas mais importantes de IRAS nos pacientes internados.

Em geral, a etiologia das IRAS varia significativamente de acordo com o sítio de infecção, faixa etária, uso de procedimentos invasivos e local de internação. As bacteremias primárias são, em sua maioria (85%), relacionadas ao uso de cateter venoso central (CVC) (BASILE-FILHO et al., 1998). Estudos anteriores mostraram taxa de incidência de ICS/1000 CVC-dia variáveis de 7,3 a 18,1 (RICHARDS, et al., 1999; BECERRA et al., 2010). Os patógenos mais importantes na etiologia de ICS relacionada ao cateter no período de 1991-1999 nos Estados Unidos da América (NNIS, 2001) foram: *Staphylococcus coagulase-*

negativos (SCoNs) (37%); *Staphylococcus aureus* (13%); *Enterococcus* spp. (13%) e *Candida* spp. (8%). Infecções nosocomiais causadas por bacilos Gram-negativos também são responsáveis por parcela significativa destas infecções (KOSEOGLU et al., 2000), com destaque para os representantes da família *Enterobacteriaceae* e *Pseudomonas aeruginosa*. Amostras destes microrganismos resistentes a antibióticos, como aquelas produtoras de beta-lactamases do fenótipo AmpC e ESBL e produtoras de metalo-beta-lactamases, já são reconhecidas em muitos hospitais (KANG et al., 2004).

Segundo dados do NNIS, entre 1992 e 1997 a maioria das ICS em crianças internadas em UTIs pediátricas foi causada por SCoN (38,0%), seguidos por BGN (25,0%). Outros agentes como *Enterococcus* spp. e *Candida* spp. responderam por 10,0% e 9,0% dessas infecções, respectivamente (RICHARDS et al., 1999).

As taxas de PAV e infecções de trato urinário associadas aos cateteres em UTI pediátrica são menos frequentes do que as relatadas em UTIs de adultos (média 5,9 vs 9,1 e 5,9 vs 9,5), respectivamente (TOLTZIS; BLUMER, 1996).

Estudos prévios, realizados por Elward e colaboradores (2002) e Almuneef e colaboradores (2004), mostraram taxa de incidência de pneumonias de 11,6/1000 ventilação-dia e 8,9/1000 ventilação-dia, respectivamente. Os mesmos estudos apresentaram os seguintes fatores de risco para o desenvolvimento destas infecções: transporte do paciente da UTI pediátrica para outra unidade, uso prévio de antimicrobianos, nutrição enteral e broncoscopia. Becerra e colaboradores (2010) mostraram que a *P.aeruginosa* foi responsável por 80% das PAVs em UTI pediátrica.

Os fatores de risco para aquisição de IRAS nos pacientes pediátricos são bem caracterizados, assim, pacientes em UTIs geralmente são mais suscetíveis às infecções hospitalares em função do imunocomprometimento, co-morbidades, uso de procedimentos invasivos, tais como ventilação mecânica (VM), CVC e sonda vesical, além da exposição a múltiplos antibióticos. Alguns desses fatores de risco, como procedimentos invasivos e uso de antibióticos, também predispõem à colonização e infecção por bactérias resistentes (PITTET; HARBATH, 1998). O tempo de hospitalização é particularmente importante para pacientes pediátricos. Em estudo caso-controle realizado em UTI pediátrica, os autores encontraram um tempo adicional de hospitalização de 14,6 dias na UTI e 21,1 dias no hospital para crianças que adquiriram ICS com taxa de mortalidade atribuída de 13,0% (LEVY et al., 2003).

Em relação à patogênese de infecções de corrente sanguínea relacionadas aos CVCs, os dados disponíveis são provenientes da população adulta, relatam que esta é multifatorial e complexa e sugerem duas principais vias de contaminação da ponta do cateter com potencial

infecção da corrente sanguínea: disseminação dos microrganismos intra e extralúmen. No cateter de curta duração (≤ 7 dias), ocorre principalmente como resultado da colonização de pele no sítio de inserção (75-90%), seguido do canhão (10-50%), via hematogênica (3-10%) e infundido contaminado (2-3%). Em pacientes críticos, a via hematogênica pode ocorrer em até 50% dos episódios de infecção. Nos cateteres de longa duração (> 7 dias) a colonização do canhão é mais frequente (66%), seguido da pele no sítio de inserção (26%) (SHERERTZ, 2000).

Outros estudos têm relatado que crianças menores de dois anos apresentam taxas de IRAS maiores do que em UTI pediátrica, o que evidencia que diferenças na distribuição de idade entre as UTIs podem explicar as diferenças nas taxas de IRAS (RICHARDS et al., 1999).

1.3 - IRAS por *Staphylococcus aureus*:

O *Staphylococcus aureus* é um dos principais agentes de infecções hospitalares e comunitárias (WENZEL; PERL, 1995), sendo mais frequentes nos hospitais brasileiros, destacando-se aquelas adquiridas em UTIs tanto em hospitais nos Estados Unidos quanto na Europa (NNISS, 2001). Entre as infecções mais frequentemente atribuídas a este microrganismo em pacientes internados em UTIs, destacam-se as de sítio cirúrgico e as pneumonias (18,0%) (CDC, 1999). É ainda o responsável por 47,0% a 52,0% das infecções de corrente sanguínea nos Estados Unidos (WENZEL; PERL, 1995).

Nas últimas décadas o *Staphylococcus aureus* com fenótipo de resistência à meticilina (MRSA) tornou-se um problema clínico e epidemiológico nos Estados Unidos (BOYCE, 1998), sendo frequente em hospitais terciários e naqueles ligados a ensino (BOYCE, 1998; KLEVENS et al., 2006), constituindo-se a principal ameaça a pacientes hospitalizados.

O mecanismo de resistência à oxacilina/meticilina resulta da produção de uma proteína ligante de penicilina alterada (PBP2a) que apresenta menor afinidade pelos β lactâmicos. Ela é codificada pelo gene *mecA* localizado no *SCCmec* (“Staphylococcal cassette chromosome *mec*”), que pode apresentar genes associados à resistência a outros antibióticos como aminoglicosídeos, fluorquinolonas, tetraciclínas, etc (WOODFORD, 2005).

A emergência e disseminação de amostras de *Staphylococcus aureus* multirresistentes nos hospitais nas últimas décadas é favorecida pela pressão exercida pelo uso abusivo e pouco judicioso de antibióticos, com vantagem seletiva para colonização e subsequente infecção hospitalar por esse microrganismo (SHLAES et al., 1997).

Muitos estudos mostraram que cepas de MRSA se adaptaram bem ao ambiente hospitalar e são isoladas, frequentemente, de bacteremias, infecções de sítio cirúrgicos e pneumonias (ENRIGHT et al., 2002; MILLAR et al., 2007). Estudo prévio realizado no HC-UFG evidenciou que 63,7% das ICS por *S. aureus* foram causadas pelo fenótipo resistente à meticilina, assim como 100% das infecções de trato urinário e 46,7% das PAVs (CARVALHO, 2007). Moreira e colaboradores (2009), em estudo realizado na UTI de adultos do mesmo hospital, encontraram taxa de PAV por *S. aureus* de 41,2%, das quais 41,2% foram causadas por MRSA.

Os fatores de risco para o desenvolvimento de IRAS por MRSA são bem estabelecidos e compreendem: idade superior a 60 anos, presença na UTI, cirurgia, uso de procedimentos invasivos, tempo de hospitalização prolongado, e o uso indiscriminado de antibióticos (SALGADO; FAIR; CALFEI, 2003; MILLAR et al., 2007).

As infecções por MRSA estão associadas a altas taxas de mortalidade, variáveis de 4,5 a 50% (BOYCE, 1991; JAMBON et al., 1993; COELHO et al, 1994; PUJOL et al., 1994; JERNINGAN et al. 1995). Se considerarmos especificamente as bacteremias, estas taxas variam de 5 a 47%, dependendo da unidade estudada e do tratamento instituído (CONTERNO, 1994; JERNINGAN et al., 1995). Vários estudos demonstraram aumento na taxa de mortalidade entre pacientes com bacteremia por MRSA comparados com aqueles com infecção por MSSA (WHITBY et al., 2001; DE OLIVEIRA CONTERNO, WEY, CASTELO, 2002; COSGROVE et al., 2003; MELZER et al., 2003). Naves e colaboradores (2012) encontraram maior taxa de mortalidade entre os pacientes com ICS por MRSA (58,6% vs 24,1%), taxa maior que as encontradas em estudos realizados no Reino Unido e em hospitais norte-americanos (MELZER et al., 2003; COSGROVE et al., 2005).

Fica claro que a epidemiologia do MRSA é dinâmica e está mudando, considerando a preocupação com a disseminação dessas cepas na comunidade (HEROLD et al., 1998; SAX et al., 2006). Os estudos demonstram que a prevalência de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina de origem comunitária (CA-MRSA) varia,显著mente, de acordo com as definições adotadas e com os poucos estudos que existem e que utilizam técnicas moleculares, mas, apesar de tudo, nota-se um aumento gradativo na prevalência dessas cepas no Brasil (SALGADO; FAIR; CALFEI, 2003).

As mudanças que vêm ocorrendo na epidemiologia do MRSA de aquisição intra-hospitalar podem influenciar, diretamente, as taxas de morbidade, mortalidade e custos, e nas medidas de prevenção e controle (BOYCE, 1998; KLEVENS et al., 2006). No que se refere a este último aspecto, o entendimento do mecanismo de disseminação de patógenos

multirresistentes como o MRSA é essencial no planejamento dessas medidas e, dadas as limitações dos métodos de tipagem convencionais, observa-se uma preferência pela utilização de técnicas moleculares para o melhor conhecimento e caracterização dos patógenos hospitalares (WELLER, 2000). Sendo assim, considera-se que um pré-requisito para o sucesso de uma investigação epidemiológica é um indicador seguro da relação entre os microrganismos isolados, ou seja, um esquema de tipagem adequado que envolve técnicas clássicas (fenotípicas) e moleculares (TOMPKINS; FALKOW, 1992). As técnicas genotípicas, de uma maneira geral, apresentam alta tipabilidade, reproducibilidade e poder discriminatório das linhagens bacterianas, mas são impraticáveis na maioria dos laboratórios de microbiologia clínica (TOMPKINS; FALKOW, 1992), portanto, o presente estudo propôs analisar e valorizar indicadores epidemiológicos e vigilância de infecções para o melhor entendimento da epidemiologia e etiopatogenia das IRAS em UTI pediátrica e por *S. aureus* em hospital terciário de ensino.

2 – Objetivos

2.1 - Objetivos Gerais:

Avaliar a epidemiologia e etiopatogenia das IRAS em UTI pediátrica, assim como dos pacientes com infecções por *S. aureus* em hospital terciário de ensino, com foco nas taxas de incidência e indicadores epidemiológicos, densidade de uso de antibióticos, fatores de risco para desenvolvimento dessas infecções e mortalidade associada ao MRSA.

2.2 - Objetivos Específicos:

- Determinar os indicadores epidemiológicos relativos às IRAS na UTI Pediátrica, e por *S. aureus* no HC-UFU,
- Identificar, por análise uni e multivariada, os fatores de risco para o desenvolvimento de IRAS em pacientes pediátricos, e por MRSA na população atendida no hospital,
- Avaliar o consumo de antibióticos, através da Dose Diária Definida (DDD), na UTI Pediátrica e no hospital como um todo, para os antibióticos: Vancomicina, Imipenem, Meropenem, Cefepime e Ceftriaxone, e sua relação com a etiologia das IRAS,
- Avaliar a etiologia e o perfil epidemiológico das três principais síndromes infecciosas (sepse, pneumonia e infecção do trato urinário) na UTI Pediátrica,
- Investigar a importância da colonização nasal, pele no sítio de inserção e canhão do cateter na patogênese das infecções associadas/relacionadas ao CVC, em crianças em uso desse dispositivo,
- Examinar a mortalidade associada ao MRSA em pacientes com infecção de corrente sanguínea, através de estudo controlado com pareamento das variáveis,
- Comparar a incidência e os indicadores epidemiológicos das infecções relacionadas aos dispositivos invasivos entre as três UTIs do HC-UFU (Neonatal, Pediátrica e Adulto).

3 - Casuística e Métodos

A execução do trabalho obedeceu às etapas listadas a seguir:

3.1 - Hospital

O Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia é um complexo hospitalar público, universitário, de assistência terciária e com capacidade para 530 leitos. É referência para uma população estimada de mais de dois milhões de habitantes, moradores de Uberlândia e de 81 municípios das regiões do Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba. Nos últimos anos, tem sido responsável por praticamente todo o atendimento hospitalar vinculado ao Sistema Único de Saúde (SUS) do município de Uberlândia. Possui clínicas de várias especialidades e, por ser um hospital de alta complexidade que atua como referência regional, grande parte dos seus pacientes exige cuidados complexos.

A Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica é uma unidade clínico-cirúrgica com 08 leitos e atende crianças com até 13 anos incompletos que necessitem de tratamento por tempo ininterrupto.

3.2 - Desenho do Estudo

O estudo foi conduzido utilizando dois sistemas de vigilância descritos abaixo (Anexo IV).

3.2.1 - Vigilância através da busca ativa de pacientes na UTIP segundo o “National Healthcare Safety Network” (NHSN) (EDWARDS, et al., 2008)

UTI Pediátrica: Em um primeiro momento, realizou-se uma investigação prospectiva, longitudinal de pacientes internados na UTI Pediátrica do Hospital HC-UFG e estudo caso (pacientes com IRAS) versus controle (pacientes sem infecção) para avaliação dos fatores de risco associados à infecção por busca ativa na UTI, no período de Agosto/2009 a Agosto/2010. Adicionalmente, foi realizada vigilância no laboratório de microbiologia do HC-UFG, no mesmo período, para recuperação de amostras de pacientes infectados.

Os pacientes incluídos no estudo foram acompanhados até alta ou óbito através de visitas diárias na Unidade. Paralelamente, foi coletado um “swab” nasal nas primeiras 24 horas de internação na UTI; o mesmo procedimento foi realizado semanalmente até alta ou óbito, ou até confirmada a positividade para *Staphylococcus aureus*. Uma ficha individual,

segundo os modelos do NHSN (Anexo I), foi preenchida levando-se em consideração os dados demográficos, uso de antimicrobianos, tempo de internação, co-morbidades, uso de procedimentos invasivos, presença de sepse clínica, sepse com critérios microbiológicos e choque séptico.

Foi realizado pelos pesquisadores, para cada paciente no momento da admissão na UTI, o “score” de gravidade da doença “Average Severity of Illness Score” (ASIS), de acordo com o sistema “National Nosocomial Infection Surveillance System/Center for Disease Control and Prevention” (NNIS/CDC). Assim, os pontos foram sistematizados da seguinte forma: um ponto para pacientes cirúrgicos que necessitaram apenas de uma observação pós-operatória de rotina, dois pontos para aqueles não cirúrgicos, estáveis fisiologicamente e que necessitaram de observação “overnight”, três pontos para os pacientes que necessitaram de constante cuidado e monitoração da enfermagem, quatro pontos para os que estavam fisiologicamente instáveis, necessitando de cuidados intensivos médicos e de enfermagem e de frequente reajuste da terapia, e cinco pontos para os pacientes fisiologicamente instáveis, em coma ou choque e que necessitaram de ressuscitação cardiopulmonar ou cuidados intensivos médicos e de enfermagem com reavaliação frequente.

3.2.2 - Vigilância Laboratorial para recuperação de *S. aureus* do HC-UFU

HC-UFU: Para este estudo, foram utilizadas 255 isolados de *S. aureus* obtidas de 230 pacientes, identificadas pelo laboratório de microbiologia do HC-UFU durante o período de janeiro a dezembro de 2010. Os dados demográficos, epidemiológicos e clínicos dos pacientes foram obtidos através de estudo retrospectivo utilizando vigilância NHSN.

Foi realizado um estudo caso versus controle pareado para associar maior ou menor taxa de mortalidade associada ao MRSA, em que foram considerados apenas os pacientes com infecção de corrente sanguínea.

- Definição de caso: paciente com pelo menos uma hemocultura positiva para MRSA que apresentou tratamento com glicopeptídeo e evidência de sepse, de acordo com as definições preconizadas pelo CDC (HORAN, et al., 2008).

- Definição de controles: aqueles com ICS por MSSA durante o período de internação no hospital. Foram excluídos deste grupo pacientes com cultura positiva por MRSA em qualquer outro sítio, sem relato de hemocultura negativa e os que foram tratados com vancomicina ou quinolonas empiricamente por um período de 24 horas. Os controles foram pareados para os seguintes critérios: mesmo sexo, diferença de idade não superior a 15 anos,

diagnóstico de admissão hospitalar semelhante, presença de cirurgia, data de internação no hospital com diferença não superior a 2 anos e período semelhante de internação hospitalar em dias igual ou superior ao período compreendido entre a admissão do paciente (caso) e o aparecimento da bacteremia por MRSA.

3.3 – Definições

IRAS: condição localizada ou sistêmica resultante de uma reação adversa à presença de um agente infeccioso ou sua toxina e que não está presente ou em incubação no momento da admissão do paciente no hospital (HORAN et al., 2008).

Bacteremia: presença de bactérias na corrente sanguínea comprovada laboratorialmente (HORAN et al., 2008).

Sepse: exige um dos seguintes sintomas ou sinais sem outra causa documentada: temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ou $< 36^{\circ}\text{C}$, freqüência cardíaca > 90 batidas/min, contagem de leucócitos > 12.000 células/ mm^3 ou < 4.000 células/ mm^3 , freqüência respiratória $> 20/\text{min}$ ou $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg (HORAN et al., 2008).

Sepse Clínica: pacientes < 1 ano que apresente pelo menos um dos seguintes sinais e sintomas: febre ou hipotermia, apneia ou bradicardia, cultura de sangue não realizada ou sem isolamento de microrganismos, sem infecção aparente em outro sítio e instituição de tratamento para sepse (HORAN et al., 2008).

Infecção de corrente sanguínea confirmada laboratorialmente:

-*Infecção relacionada ao cateter:* hemocultura positiva com o mesmo microrganismo presente na ponta do cateter avaliado quantitativa ou semi-quantitativamente e ausências clínica e microbiológica de outra fonte de infecção (EGGIMANN, PITTEL, 2002; SIHLER et al., 2010).

-*Infecção associada ao cateter:* hemocultura positiva e sinais/sintomas como: temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$, calafrio, hipotensão, ou ainda, contaminantes comuns da pele, isolados em duas amostras de sangue coletadas em momentos distintos, e ausência clínica de outro foco de infecção, mas sem confirmação laboratorial da colonização da ponta do CVC (ÖNCÜ et al., 2003; SIHLER et al., 2010).

Pneumonia: radiografia de tórax com novo infiltrado pulmonar ou progressão de um já existente, acompanhado por dois ou mais dos seguintes sinais e sintomas: leucocitose ($>10.000/\text{mm}^3$), ou leucopenia ($<4.500/\text{mm}^3$), febre ($>38^{\circ}\text{C}$), ou hipotermia ($<35^{\circ}\text{C}$), catarro purulento, contagem bacteriana do aspirado traqueal $\geq 10^6\text{UFC/ml}$ (HORAN et al., 2008).

PAV: Os pacientes sob ventilação mecânica por período ≥ 48 horas após a admissão na unidade, com desenvolvimento de infiltrado radiológico novo e/ou progressivo e pelo menos dois dos seguintes critérios clínicos/laboratoriais: secreção respiratória purulenta, temperatura maior que $38,5^{\circ}\text{C}$ ou menor que 35°C , e contagem de leucócitos maior que $10000/\mu\text{L}$ com desvio à esquerda ou menor que $3000/\mu\text{L}$; e, cultura quantitativa de aspirado endotraqueal com contagem $\geq 10^6$ UFC/mL. (TROUILLET et al., 1998; LEROY et al., 2003; ALP; VOSS, 2006).

Infecção do trato-urinário: pacientes que tiveram um ou mais dos seguintes sinais e sintomas, sem nenhuma outra causa conhecida de infecção: febre ($>38^{\circ}\text{C}$), urgência, frequência, disúria e cultura de urina positiva com contagem $\geq 10^5$ UFC/ml, com crescimento de não mais que duas espécies de microrganismos. Pacientes < 1 ano de idade com pelo menos um dos seguintes sinais e sintomas e nenhuma outra causa conhecida de infecção: febre ou hipotermia ($<35^{\circ}\text{C}$), apneia, bradicardia, disúria, letargia ou vômito e pelo menos um dos seguintes: piúria, diagnóstico clínico de infecção, tratamento clínico para infecção do trato urinário, duas culturas positivas para o mesmo microrganismo isolado com contagem $>10^2$ UFC/ml, $< 10^5$ UFC/ml para um único microrganismo se o paciente tiver sido tratado com potente antibiótico (HORAN et al., 2008).

Colonização da ponta do cateter/infecção assintomática: ausência de sinais de infecção no sítio de inserção do cateter e, crescimento de microrganismos $\geq 10^3$ UFC/mL (em avaliação quantitativa) ou ≥ 15 UFC/mL (avaliação semi-quantitativa) (EGGIMANN; PITTEL, 2002).

Terapia antibiótica prévia: uso de cefalosporinas de terceira, quarta geração, vancomicina e carbapenêmicos no período de 15 dias antes do diagnóstico de infecção (KIVANC et al., 2009).

Mortalidade total: o número de óbitos durante a internação hospitalar, independentemente da causa.

Mortalidade associada: relação entre o número de óbitos por ICS por MRSA e o número de óbitos por ICS por MSSA (HARBARTH et al., 1998).

3.4 - Cálculo das taxas e Densidade de Incidência

$$\text{- Infecção/1000 pacientes-dia} = \frac{\text{Nº total de infecções}}{\text{Nº pacientes-dia}} \times 1000$$

$$- \text{ Infecção/1000 dispositivo-dia} = \frac{\text{Nº total infecções}}{\text{Nº dispositivo-dia}} \times 1000,$$

$$- \text{ Densidade de utilização do cateter} = \frac{\text{Nº dispositivo-dia}}{\text{Nº pacientes-dia}}$$

Para os cálculos envolvendo pacientes com IRAS por *S. aureus* foram considerados pacientes internados no HC-UFU e excluídos aqueles ambulatoriais.

3.4.1 - Consumo de antimicrobianos

Foram selecionados para os cálculos das densidades de uso por 1000 pacientes/dia os seguintes antibióticos: carbapenêmicos, cefalosporinas de 3^a/4^a gerações e vancomicina. O consumo desses antibióticos foi medido observando-se a dose diária definida (DDD), como proposto pela Organização Mundial de Saúde (WHO, 2000). A densidade de uso (DDD por 1000 pacientes-dia) foi obtida pela fórmula:

$$\text{DDD} = \frac{\text{Consumo de antibióticos em gramas}}{\text{Dose diária definida (NNIS, 2004)}}$$

$$\text{DDD/1000 pacientes-dia} = \frac{\text{DDD}}{\text{Nº de pacientes-dia}} \times 1000$$

Para o cálculo do DDD, o relatório do consumo dos antibióticos foi obtido na farmácia do HC-UFU.

3.5 - Técnicas Microbiológicas

3.5.1 - Cultura da Ponta do Cateter Venoso Central

As culturas da ponta do CVC, sítio de inserção, canhão do cateter e coleta de narina foram realizadas somente para as amostras recuperadas dos pacientes pediátricos.

O cateter foi removido pela equipe da UTI pediátrica em condições assépticas e a ponta foi cortada com tesoura estéril e transportadas em um tubo de ensaio estéril para o Laboratório de Microbiologia da Universidade. Foram incluídos para esta análise somente os pacientes que retiraram o cateter antes de receberem alta da unidade.

3.5.2 - Técnica semi-quantitativa de Maki ou “Roll-plate”

Após a remoção do cateter, um segmento de 5cm do dispositivo foi transferido para a superfície de uma placa de ágar Sangue para a cultura semi-quantitativa. O seguimento do cateter foi rolado de quatro a cinco vezes sobre a superfície da placa, que foi incubada à 35°C por 24 horas. O crescimento de ≥ 15 colônias na placa foi considerado como uma cultura semi-quantitativa positiva (MAKI; WEOSE; SARAFIN, 1977).

3.5.3 - Técnica de Vortexing/Quantitativa

A cultura da ponta de cateter foi realizada quantitativamente, usando a técnica de Brum-Buisson ou vortexing (1987) com algumas modificações: um segmento de aproximadamente 5 cm da ponta de cateter foi colocado em um tubo de ensaio contendo 10 mL de PBS + 0,1% de tween 80 e agitado em Vortex por 1 minuto; 0,1 mL do líquido foi inoculado em placas de Ágar Sangue seguindo-se incubação à 35°C por 24 hs. A cultura foi considerada positiva quando da presença $\geq 10^3$ UFC/mL.

3.5.4 - Coleta de pele no sítio de inserção do CVC

A coleta do material de pele no sítio de inserção do cateter vascular central foi realizada através da utilização de um campo fenestrado delimitando uma área de 20cm² com “swab” pré-umidecido em PBS + 0,1% de tiossulfato de sódio agitado no Vortex, e cerca de 0,1mL do líquido foi inoculado em placas de ágar Sangue, MacConkey e Manitol Salgado incubadas à 35°C por 24 horas, e ágar Sabouraud com 16 μ g/mL de cloranfenicol incubada à 25°C por 5 dias. As culturas foram consideradas positivas quando de um crescimento de ≥ 200 UFC/20 cm² de camada córnea (MAKI; RINGER; ALVARADO, 1991).

3.5.5 - Coleta de material do canhão/ “Hub”do cateter

A coleta do material do canhão foi realizada através de um swab que foi colocado em um tubo de ensaio contendo 1mL de salina estéril. No laboratório, o tubo foi agitado no Vortex e cerca de 0,1mL do líquido foi inoculado em placas de ágar Sangue, MacConkey,

Manitol Salgado incubadas a 34°C por 24 horas, e ágar Sabouraud com 16µg/mL de cloranfenicol incubada à 25°C por 5 dias.

3.5.6 – Hemoculturas

O sangue foi coletado por punção periférica através do CVC e a hemocultura realizada inoculando-se 5-10mL de sangue em um frasco do sistema comercial automatizado Bactec/Alert ® (Vitek System), conforme descrito a seguir:

- Identificação das espécies: as amostras bacterianas teste foram suspensas em solução salina 0,85% com objetivo de obter uma suspensão com turbidez compatível com a escala de 0,50 a 0,63 de McFarland utilizando um turbidímetro. Em seguida, os cartões foram inseridos no aparelho e cada teste bioquímico foi preenchido, selado e incubado automaticamente. Durante o período de incubação (7-10 horas) os cartões foram lidos a cada 15 minutos através de um sistema óptico de transmitância usando diferentes comprimentos de onda no espectro visível. Os resultados foram analisados pelo software do aparelho através de algoritmos e reportados automaticamente.

- Testes de Sensibilidade: as amostras bacterianas teste foram suspensas em solução salina 0,85% com objetivo de obter uma solução com turbidez compatível com a escala de 0,50 a 0,63 de McFarland e, em seguida, diluídas conforme as recomendações do fabricante. Os cartões foram inseridos no aparelho e automaticamente preenchidos com as suspensões bacterianas. No cartão, os antimicrobianos são encontrados em duas a quatro concentrações diferentes. Cada poço com o antibiótico teste foi avaliado automaticamente a cada 15 minutos durante 18 horas. Esses dados foram usados para gerar uma curva de crescimento e, por comparação com um controle, o MIC (do inglês, “Minimum Inhibitory Concentration) de cada antibiótico foi estimado. Esse cálculo foi realizado com um algoritmo específico para cada antimicrobiano independente da espécie do microrganismo.

A cultura positiva foi subcultivada em placas com Ágar MacConkey e Ágar Sangue e incubadas a 35°C por 24/48 horas, e Ágar Sabouraud com 16µg/mL de cloranfenicol e incubadas à 25°C por 5 dias. Esta coleta é realizada de rotina pelo laboratório de Microbiologia do HC – UFU.

3.5.7 - Pesquisa de colonização nasal

A coleta do material de narina foi realizada com “swab” em 1mL de salina estéril nas primeiras 24 horas de internação, e semanalmente até alta ou óbito da Unidade, ou até a obtenção de um resultado positivo para *S. aureus*. Os espécimes clínicos foram inoculados em Ágar Manitol Salgado e incubados a 35°C por 24 horas.

3.5.8 - Identificação dos *S. aureus* obtidos de amostras de narina

Para a identificação das amostras de *Staphylococcus aureus* foram utilizados os seguintes testes: fermentação do manitol, morfologia celular através de características observadas na coloração de Gram, produção de catalase, presença de coagulase e DNase.

3.6 - Determinação da susceptibilidade aos antimicrobianos das amostras isoladas dos pacientes pediátricos

3.6.1 - Teste de triagem em agar incorporado com oxacilina e NaCl (“Screening”)

Todas as amostras de estafilococos foram submetidas ao cultivo em Ágar Mueller-Hinton com 6 µg/mL de oxacilina e 4% de NaCl para detecção de amostras resistentes à oxacilina de acordo com o CLSI (“The Clinical and Laboratory Standards Institute”)(CLSI, 2009). Foi inoculado um volume de 5 µL (5×10^6 UFC/mL) com aplicador de “Steers”.

3.6.2 - Amostras controles:

Foram utilizadas amostras ATCC de *S. aureus* 25923.

3. 7- Termo de Consentimento e Comissão de ética

Antes da coleta das amostras, todos os pacientes incluídos no estudo ou seus responsáveis foram esclarecidos sobre os objetivos do trabalho proposto e a coleta só se realizou mediante a concordância e do termo de consentimento Livre e Esclarecido (Anexo II).

O projeto original foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do HC-UFG n° 003/11(Anexo III).

3.8 - Análise Estatística

A análise estatística dos fatores de risco para infecção foi realizada utilizando-se o teste do χ^2 para comparação entre os valores percentuais (variáveis qualitativas) quando o n for maior que 5 e o teste exato de Fisher quando o n for igual ou menor que cinco. Os fatores de risco foram comparados individualmente versus uma variável resposta (análise univariada) através de tabelas contingência do tipo dois por dois (2 x 2). Para se evitar o enlear, que muitas vezes surge como uma consequência da própria análise univariada, este foi reajustado através da estratificação que é a estimativa de medidas de associação (*odds ratio*) para cada uma das categorias da variável. As variáveis que demonstraram medidas de associação altas (*odds ratio*) foram submetidas à análise multivariada através de modelo de regressão logística. O teste *t* de Student foi utilizado para comparar médias (variáveis quantitativas). A significância estatística foi definida por um valor de *p* menor ou igual a 0,05. A análise das variáveis foi realizada utilizando-se os programas estatísticos SPSS PC versão 11.0 (SPSS, Chicago) e o Epi-Info Software versão 2000 (CDC, Atlanta). Para testarmos a hipótese de que a mortalidade no grupo de pacientes com ICS por MRSA foi estatisticamente significante aos controles, foi utilizado o teste de McNemar. Foi utilizado o teste de log-rang para a análise de sobrevivência cumulativa determinada pelo Kaplan Meier. Foi realizado teste de hipótese para regressão com nível de significância (α) = 5%, para testarmos se as variações nas taxas de infecções também foram estatisticamente significantes. A análise da variação no consumo de antibióticos foi realizada utilizando um teste de hipótese para igualdade de médias. Para a análise dos testes de hipóteses foi utilizado o programa MATLAB®.

4 - Resultados

A avaliação dos resultados foi subdividida em duas etapas (Anexo IV).

4.1 – Etapa UTI Pediátrica

Durante o período de agosto/2009 e agosto/2010 foi realizado vigilância de incidência de IRAS através do sistema NHSN na UTIP do HC-UFG. Os pacientes foram analisados quanto à colonização nasal e, adicionalmente, amostras do canhão e do sítio de inserção do cateter dos pacientes submetidos ao uso do CVC foram cultivadas. Neste período foram avaliados 172 pacientes, destes, 38 (22,1%) desenvolveram IRAS, na maioria dos casos (40,5%), por bactérias Gram-negativas, com destaque para os microrganismos da família *Enterobacteriaceae* (82,3%), sendo *Escherichia coli* e *Enterobacter cloacae* as espécies mais freqüentes (23,5%, cada) *S. aureus* foi responsável por 13,2% das infecções e apresentou uma taxa de colonização de narina de 47,9% (56/117), sendo que somente 4 dos 56 pacientes estavam colonizados por MRSA no momento da admissão na unidade, todos transferidos de outras unidades do hospital.

A avaliação inicial dos dados epidemiológicos incluiu 172 crianças, sendo 91 (52,9%) do sexo masculino, com tempo de internação médio de oito dias e idade média de 5,7 anos. A taxa de IRAS foi de 22,1%, a maioria adquirida na unidade (71,1%). No total de pacientes com infecção, o critério microbiológico foi evidenciado em 81,5% dos casos. O uso de antibióticos (69,2%), procedimentos invasivos (84,9%) e presença de cirurgia (41,3%) foram freqüentes. Os aspectos clínicos de maior relevância no momento da admissão dos pacientes na UTIP foram: pós-operatório (38,4%), presença de infecção (15,1%), trauma (9,9%), e cardiopatia a comorbidade (25,0%), entretanto, a taxa de mortalidade hospitalar foi de apenas 8,1%. (TABELA 1).

Tabela 1: Características e mortalidade dos pacientes admitidos na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, entre agosto/09 e agosto/10

Variáveis	Pacientes N=172 (%)
Gênero (Feminino/Masculino)	81 (47,1) / 91 (52,9)
Tempo de hospitalização (dias)/ Média	8,3
Idade (anos)/Média	5,7
Pacientes com Infecção Hospitalar	38 (22,1)
Adquirida na UTIP	27 (71,1)
Infecção comunitária	15 (8,7)
Pacientes com sepse	28 (73,7)
Com critério microbiológico	18 (64,3)
Pacientes com Pneumonia	16 (42,1)
Com critério microbiológico	7 (43,7)
Pacientes com Infecção do Trato Urinário	6 (15,8)
Com critério microbiológico	6 (100)
Uso de antibióticos	
Sim	119 (69,2)
N \geq 2	58 (48,7)
Procedimentos Invasivos	
CVC ¹	129 (75,0)
VM ²	91 (53,0)
cateter urinário	100 (58,1)
SNG ³	89 (51,8)
Nutrição parenteral	6 (3,5)
Doença de base	
Cardiopatia	43 (25,0)
Neoplasia	7 (4,1)
Nefropatia	1 (0,6)
Outros ⁴	7 (4,1)
Causas de admissão	

Cirurgia	66 (38,4)
Infecção	26 (15,1)
Trauma	17 (9,9)
Presença de Cirurgia	71 (41,3)
Mortalidade total	14 (8,1)

1-Cateter Venoso Central, 2-Ventilação Mecânica, 3-Sonda Nasogástrica, 4-Hipertensão, Paralisia Cerebral, Anemia falciforme, Síndrome do Intestino Curto.

As IRAS foram causa significativa de morbidade intra-hospitalar nos pacientes na UTIP. O risco de pacientes desenvolver uma ou mais IRAS na unidade foi alto considerando a gravidade dos pacientes, com taxa de 26,7 infecções hospitalares por 1000 pacientes-dia. A sepse (19,6 por 1000 pacientes-dia) foi a infecção mais comum, representando mais de um terço dessas infecções. A pneumonia foi a segunda síndrome mais detectada (11,2 por 1000 pacientes-dia) seguida de infecção do trato urinário (4,2 por 1000 pacientes-dia). A associação de infecções com dispositivos invasivos foi evidente no estudo, com índices altos de infecção de corrente sanguínea por 1000 CVC-dia, pneumonia por 1000 ventilador-dia e infecção do trato urinário por 1000 Cateter urinário-dia de 13,2; 17,8 e 7,0, respectivamente. A tabela 2 demonstra as taxas de infecções hospitalares por 1000 pacientes-dia e por 1000 dispositivos invasivos-dia na UTIP.

Tabela 2: Taxas de Infecções Hospitalares de Pacientes Admitidos na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica, entre agosto/09 e agosto/10

Variáveis	Taxas
Infecção Hospitalar/ 1000 pacientes dia	26,7
Infecção de Corrente Sanguínea Primária/ 1000 pacientes dia	11,0
Infecção de Corrente Sanguínea/ 1000 CVC ¹ dia	13,2
Infecção de Corrente Sanguínea Relacionada a CVC/ 1000 CVC dia	4,5
Sepse/ 1000 pacientes dia	19,6
Pneumonia/1000 pacientes dia	11,2
Infecção do Trato Urinário/1000 pacientes dia	4,2
Pneumonia/1000 Ventilação Mecânica dia	17,8
Infecção do Trato Urinário/Cateter Urinário dia	7,0
Choque séptico/ 1000 paciente dia	3,5

¹-Cateter Venoso Central.

Cerca da metade (44,1%) dos pacientes com sepse apresentaram sepse primária, com foco de infecção no CVC ou desconhecido, enquanto nas secundárias, o pulmão e trato urinário foram os focos mais frequentes (8,8% cada) (TABELA 3).

Tabela 3: Foco de sepse hospitalar desenvolvidas pelos pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, entre agosto/09 e agosto/10

Episódios	Total N= 34 (%)
Sepse Clínica	10 (29,4)
Confirmada laboratorialmente	24 (70,6)
Foco	
Cateter Venoso Central	6 (17,6)
Pulmão	3 (8,8)
Urina	3 (8,8)
Desconhecido	9 (26,5)
Cirúrgico	1 (2,9)
Outros ¹	2 (5,9)

1=Líquor, Líquido peritoneal, Líquido pleural.

A distribuição dos agentes etiológicos dos episódios de IRAS, por sítio anatômico na UTIP, é mostrada na figura 1.

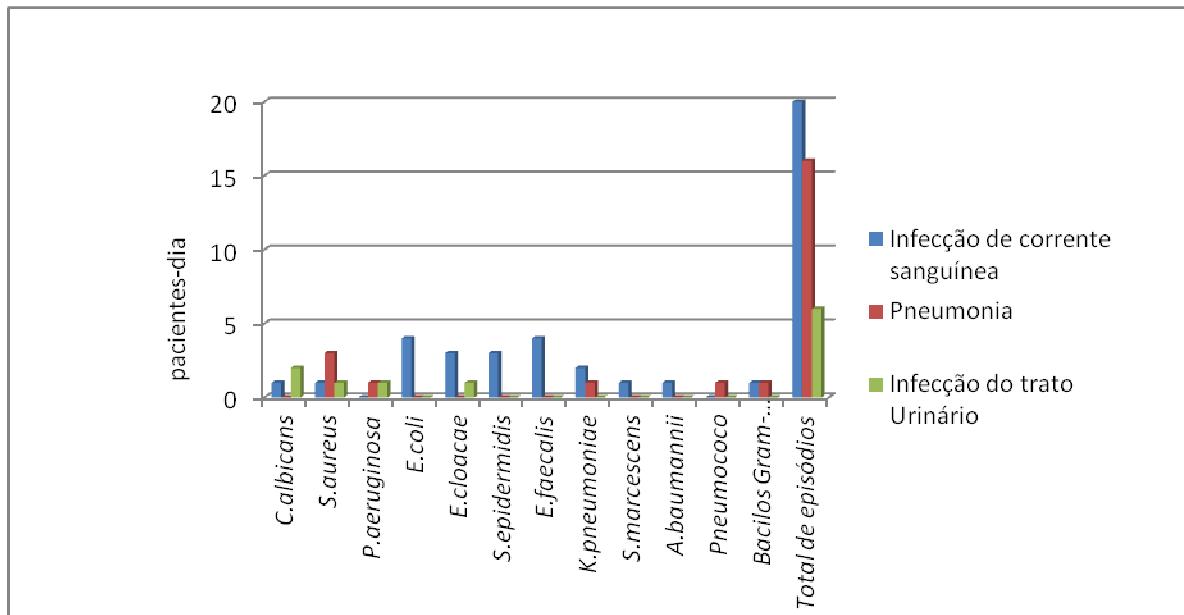


Figura 1: Diagnóstico e patógenos das infecções hospitalares adquiridas pelos pacientes internados na UTI Pediátrica do HC-UFG entre agosto/09 e agosto/10

O uso de antibióticos entre os pacientes observados nos controles ($n = 100$) foi profilático, considerando que foram excluídas da casuística 19 crianças neutropênicas febris ou com suspeita clínica de infecção, foco de intervenção que estavam em uso terapêutico de antibióticos (FIGURA2).

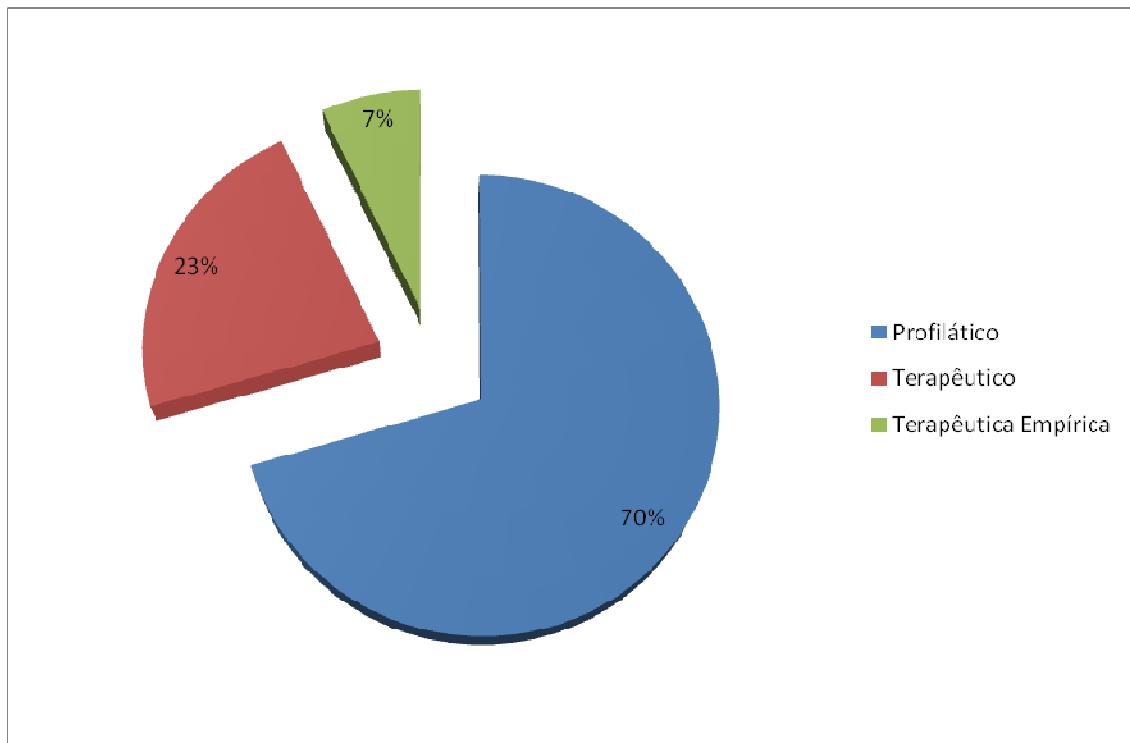


Figura 2: Uso de antibióticos por pacientes não infectados e internados na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, entre agosto/09 e agosto/10

Os fatores de risco foram avaliados através de estudo de caso (pacientes com IRAS) versus controle (pacientes sem infecção). A análise univariada dos fatores intrínsecos e extrínsecos para o desenvolvimento de IRAS apontou como estatisticamente significativos: uso do CVC ($p=0,01$), uso de mais de dois antibióticos ($p<0,001$), tempo de internação ($p<0,0001$) e score ASIS V ($p<0,001$), como mostra a tabela 4. Na análise multivariada, os fatores de risco identificados como independentes para o desenvolvimento de IRAS foram: uso do CVC ($p=0,03$) e de mais de dois antibióticos ($p<0,001$).

Tabela 4: Fatores de risco para infecção hospitalar em pacientes admitidos na UTIP¹ do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, entre agosto/09 e agosto/10

Fatores de risco	Pacientes com IRAS N=38 (%)	Pacientes sem infecção N=100 (%)	P ²	OR ³
Idade (Média/SD)	4,2 ± 4,6	5,7 ± 3,7	0,89	-
Hospitalização média ± S.D	14,1 ± 9,2	4,6 ± 4,9	<0,0001	-
Feminino/Masculino	16(42,1) / 22 (57,9)	49(49,0) / 51 (51,0)	0,46	0,76(0,33-1,72)/1,32(0,58-3,01)
Doença de base				
Cardiopata			0,47	
Neoplasia	13 (34,2) -	28 (28,0) 6 (6,0)	0,13	1,34(0,56-3,20) 0,0(0,0-2,46)
Outros ⁷	3 (7,9)	1 (1,0)	0,06	8,49(0,75-219,1)
Procedimentos				
Invasivos	36 (94,7)	76 (76,0)	0,01	5,68(1,20-36,84)
CVC ⁴	27 (71,0)	64 (64,0)	0,43	1,38(0,57-3,37)
VM ⁵	25 (65,8)	66 (66,0)	0,98	0,99(0,42-2,35)
Cateter Urinário	30 (78,9)	64 (64,0)	0,92	2,11(0,81-5,61)
SNG ⁶				
Nutrição Parenteral	3 (7,9)	2 (2,0)	0,12	4,20(0,54-37,79)
Traqueostomia	2 (5,3)	5 (5,0)	0,62	1,06(0,13-6,56)
Dreno	10 (26,3)	41 (41,0)	0,11	0,51(0,21-1,25)
Cirurgia	18 (47,4)	38 (38,0)	0,65	1,47(0,65-3,34)
Antibióticos				
Sim	35 (92,1)	52 (52,0)	<0,001	10,77(2,90-47,11)
N ≥ 2	27 (77,1)	22 (22,0)	<0,001	8,70(3,47-22,28)
Score ASIS				
V	19 (50,0)	21 (21,0)	<0,001	3,76(1,58-9,04)

¹Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica, ²p<0,05; ³Odds Ratio; ⁴Cateter Venoso Central; ⁵Ventilação Mecânica ⁶Sonda Nasogástrica; ⁷Fibrose cística, Paralisia Cerebral, Anemia Falciforme, Síndrome do Intestino curto.

Em relação à patogênese da sepse relacionada ao CVC, foram investigados 172 pacientes – com exclusão de 52 devido a não recuperação da ponta de cateter, transferência para outras unidades ou óbito. O tempo médio de permanência do CVC foi de 7,9 dias e verificou-se média de 1,1 CVC por paciente. No total, foram analisadas 15 pontas de cateter dos 120 pacientes incluídos na investigação. A maioria dos CVCs estavam inseridos na subclávia (46,8%), seguido da jugular (28,8%). Observou-se nove pacientes (7,5%) colonizados (≥ 200 UFC/20cm²) no sítio de inserção do cateter, sendo o *Staphylococcus* coagulase-negativo (SCoN) o microrganismo mais frequente (8/9, 88,9%). A taxa de colonização do canhão do CVC foi de 8,3% (10/120) com predomínio de SCoN (80,0%).

A positividade das pontas analisadas pelas técnicas semi e quantitativa foi de 80,0%, das quais 33,3% foram por bacilos gram-negativos (BGN), 16,6% por *S. aureus*, 25,0% por *E. faecalis* e 25,0% por SCoN. Os isolados de BGN foram identificados na sua maioria como *P. aeruginosa* (50,0%). Foram detectados 20 episódios e 15 pacientes com bacteremia, com 15 episódios associados ao CVC e *E. coli* e *E. faecalis* como principais agentes etiológicos. A taxa de infecção associada ao CVC por 1000 CVC-dia foi 3 vezes maior que a taxa de infecções relacionadas ao CVC por 1000 CVC-dia. Dentre os 15 casos de infecções de corrente sanguínea associadas ao CVC, 40,0% foram relacionadas ao uso deste dispositivo. Os principais agentes etiológicos destas infecções foram SCoN e *E. faecalis* (33,3% cada) (TABELA 5).

Tabela 5: Patogênese das infecções associadas/relacionadas ao Cateter venoso central e das infecções assintomáticas desenvolvidas pelos pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital de Clínicas da UFU, entre agosto/09 e agosto/10.

Pontas Positivas	Sangue	Sítio de inserção	Canhão	narina	Inserção do cateter	Tempo de uso do Cateter
<i>E. faecalis e S.epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	-	-	-	Flebotomia LD ¹	26 dias
<i>E. aerogenes</i>	<i>E. cloacae e K.pneumoniae</i>	-	-	SCoN ²	Flebotomia LD	14 dias
<i>P. aeruginosa</i>	-	-	-	-	Jugular LD	30 dias
SCoN	<i>E. cloacae</i>	<i>S. aureus</i>	-	<i>S.aureus</i>	Subclávia LD	21 dias
<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>	-	-	<i>S.aureus</i>	Jugular CD ³	3 dias
<i>P. aeruginosa</i>	-	-	-	-	Jugular LD	16 dias
<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	-	-	SCoN	Jugular LD	16 dias
<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>S. aureus</i>	-	-	Jugular LD	20 dias
<i>S.marcescens</i>	<i>S.marcescens</i>	-	-	-	Subclávia LD	24 dias
<i>S.epidermidis</i>	<i>S.epidermidis</i>	-	-	<i>S.aureus</i>	Subclávia LD	20 dias
<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecalis</i>	-	-	-	Flebotomia LD	30 dias

1=Longa duração > 7 dias de uso do cateter, 2= *Staphylococcus* coagulase-negativo, 3=Curta duração < 7 dias de uso do cateter.

A maioria dos pacientes (68,6%) utilizou algum antibiótico durante a internação, sendo que destes cerca de 52,0% utilizaram mais de dois antibióticos. Os dados de consumo de cefalosporinas de 3^a e 4^a gerações, carbapenêmicos e vancomicina, em DDD por 1000 pacientes-dia estão na tabela 7. O consumo destes antibióticos, durante o período investigado, variou nos intervalos considerados, entretanto, o uso de cefepime e ceftriaxone, com média de 339,1 e 239,1 DDD por 1000 pacientes-dia, respectivamente, sobressaíram em relação ao de

carbapenêmicos (270,9 DDD por 1000 pacientes-dia) e vancomicina (119,4 DDD por 1000 pacientes-dia). A elevada densidade de uso, principalmente de cefalosporinas, não foi relacionada estatisticamente a uma diminuição na incidência da IRAS no período de Fevereiro a Março de 2010 (TABELA 6 , FIGURA 3).

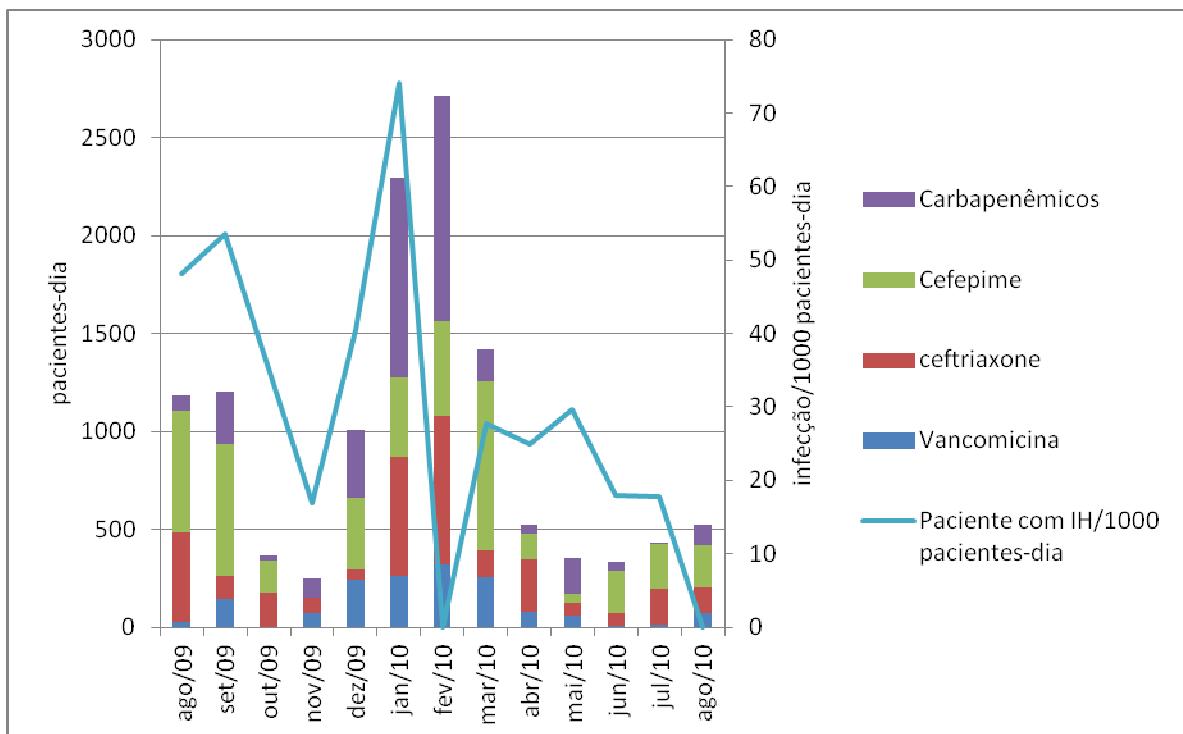


Figura 3: Taxa de infecção hospitalar por 1000 pacientes-dia e dose diária definida de antibióticos utilizados pelos pacientes internados na UTIP do HC-UFU entre agosto/09 e agosto/10

No total, de 120 pacientes submetidos à análise de colonização de narina, a frequência de positividade pelo *S. aureus* foi de 16,2%, sendo que a maioria (94,7%) já estava colonizada nas primeiras 48 horas de internação na unidade. Esta taxa de colonização não relacionou-se com a incidência de infecção por este microrganismo, e apenas um paciente desenvolveu infecção estando semelhantemente colonizado. A colonização do sítio de inserção e do canhão do cateter por *S. aureus* não foi frequente (3,4% e 1,0%, respectivamente). Na tabela 7, estão os dados dos pacientes colonizados por *S. aureus* na narina, bem como no sítio de inserção e canhão do cateter de acordo com o momento das coletas.

Tabela 7: Frequência de positividade de *S. aureus* na narina, sítio de inserção e canhão do cateter de acordo com o momento da coleta

Sítio da coleta	Total de coletas	Positividade de colonização	48 horas	7 dias	14 dias
Narina	117	19 (16,2%)	18 (94,7%)	-	1 (5,3%)
Sítio de inserção do cateter	29	1 (3,4%)	-	-	1 (100%)
Canhão do cateter	118	1(1,0%)	-	1 (100%)	-

A análise dos fatores de risco para colonização por *S. aureus* não evidenciou nenhum fator significativo, o que pode ser justificado pelo pequeno número de pacientes colonizados na narina por este microrganismo na unidade (N=19).

4.2 - Etapa Hospital

Em 2010 foram recuperados *S. aureus* de casos de infecção através de vigilância realizada no laboratório de microbiologia do HC-UFU. No total, foram incluídos 230 pacientes infectados por *S. aureus*, 61 (26,5%) pelo fenótipo MRSA. A infecção predominante de pacientes foi a de corrente sanguínea.

No período de um ano foram recuperados 255 isolados de *S. aureus* de pulmão (12,2%), sangue/ponta de cateter (34,5%), secreção cirúrgica (32,9%), urina (5,5%) e outros sítios/espécimes clínicos, com 29,8% caracterizados como do fenótipo MRSA e 70,2% como MSSA. A predominância de *S. aureus* observada no sangue/ponta de cateter (34,5%), pode ser relacionada ao período mais longo de internação e necessidade de CVC (TABELA 8).

Tabela 8: Frequência de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina em amostras isoladas do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia de janeiro a dezembro de 2010 de acordo com o sítio de isolamento

Espécimes Clínicos	Total N= 255 (%)	MRSA N= 76 (%)	MSSA ¹ N= 179 (%)
Pulmão/secr.traqueal	31 (12,2)	8 (10,5)	23 (12,8)
Sangue/ponta CVC²	88 (34,5)	38 (50,0)	50 (27,9)
Secreção Cirúrgica	84 (32,9)	21 (27,6)	63 (35,2)
Urina	14 (5,5)	4 (5,3)	10 (5,6)
Outros³	38 (14,9)	5 (6,6)	33 (18,4)

1= *Staphylococcus aureus* sensível à Meticilina, 2=cateter venoso central, 3= Secreção mamilar, secreção ocular, secreção abdominal, líquido ascítico, escarro, secreção nasal, abscesso, líquido pleural, secreção vaginal.

A avaliação de 119 isolados de estafilococcus, na população internada (FIGURA 4), correspondentes a 116 pacientes, evidenciou que estas predominaram na UTI de adultos, cirúrgica I, pronto socorro e clínica médica, além dos ambulatórios.

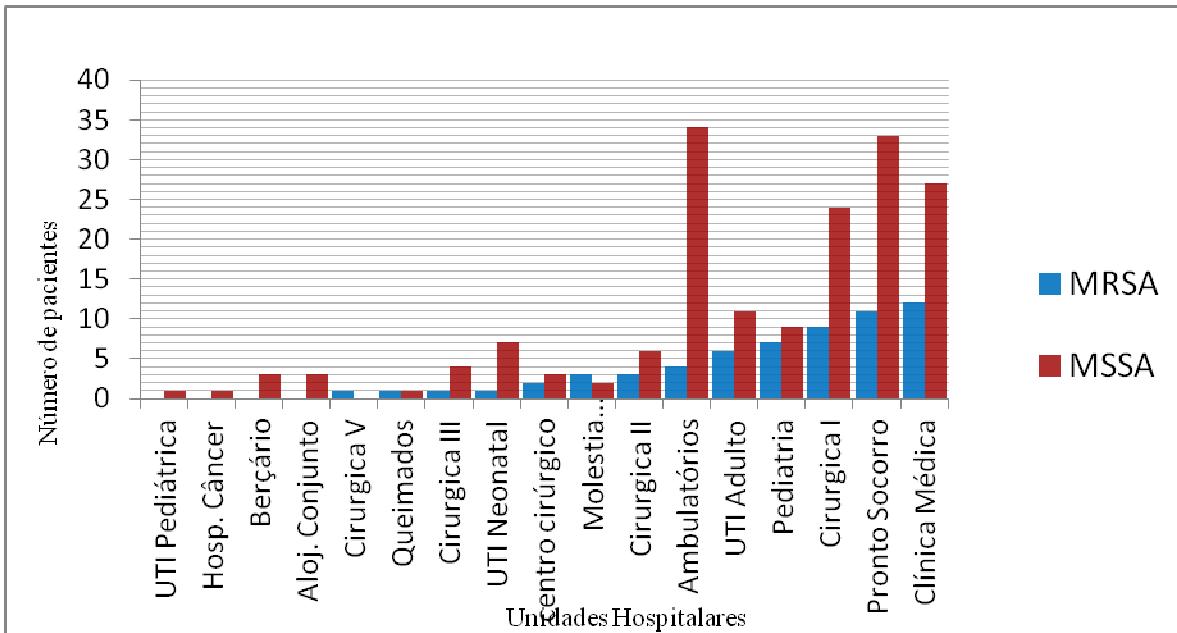


Figura 4: Distribuição de MRSA e MSSA isolados dos pacientes atendidos no HC-UFG entre janeiro e dezembro/10

Os indicadores epidemiológicos relativos às infecções estão na tabela 9 e evidenciam uma taxa de 40,5 por 1000 pacientes-dia. Houve predomínio de infecções por MSSA (27,5/1000 pacientes-dia) em relação àquelas por MRSA (12,9/1000 pacientes-dia). A sepse foi a causa mais comum de infecção no período investigado (17,7/1000 pacientes-dia), seguida de sítio cirúrgico (11,4/1000 pacientes-dia) pneumonias (4,1/1000 pacientes-dia) e do trato urinário (2,4/1000 pacientes-dia).

Tabela 9: Taxas de Infecções por *S.aureus* de Pacientes Internados no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia entre janeiro e dezembro/10

Indicadores epidemiológicos	Taxas
Infecção por <i>S. aureus</i> / 1000 pacientes dia	40,5
Sepse por <i>S. aureus</i> / 1000 pacientes dia	17,7
Pneumonia por <i>S. aureus</i> /1000 pacientes dia	4,1
Infecção de sítio cirúrgico por <i>S.aureus</i> /1000 pacientes-dia	11,4
Infecção do Trato Urinário por <i>S. aureus</i> /1000 pacientes dia	2,4
Infecção por MRSA ¹ /1000 pacientes dia	12,9
Infecção por MSSA ² /1000 pacientes dia	27,5

1= *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, 2= *Staphylococcus aureus* sensível à meticilina.

A distribuição das infecções hospitalares por MRSA e MSSA por 1000 pacientes-dia por mês estão na figura 5. Observou-se aumento significativo na frequência de *S. aureus*, bem como na incidência de MRSA e MSSA por 1000 pacientes-dia a partir do mês de julho de 2010. Quando a distribuição foi feita considerando somente o fenótipo MRSA de infecção hospitalar e comunitária por 1000 pacientes-dia, o aumento não foi estatisticamente significante em nenhum dos grupos. Esses dados são evidenciados na figura 6.

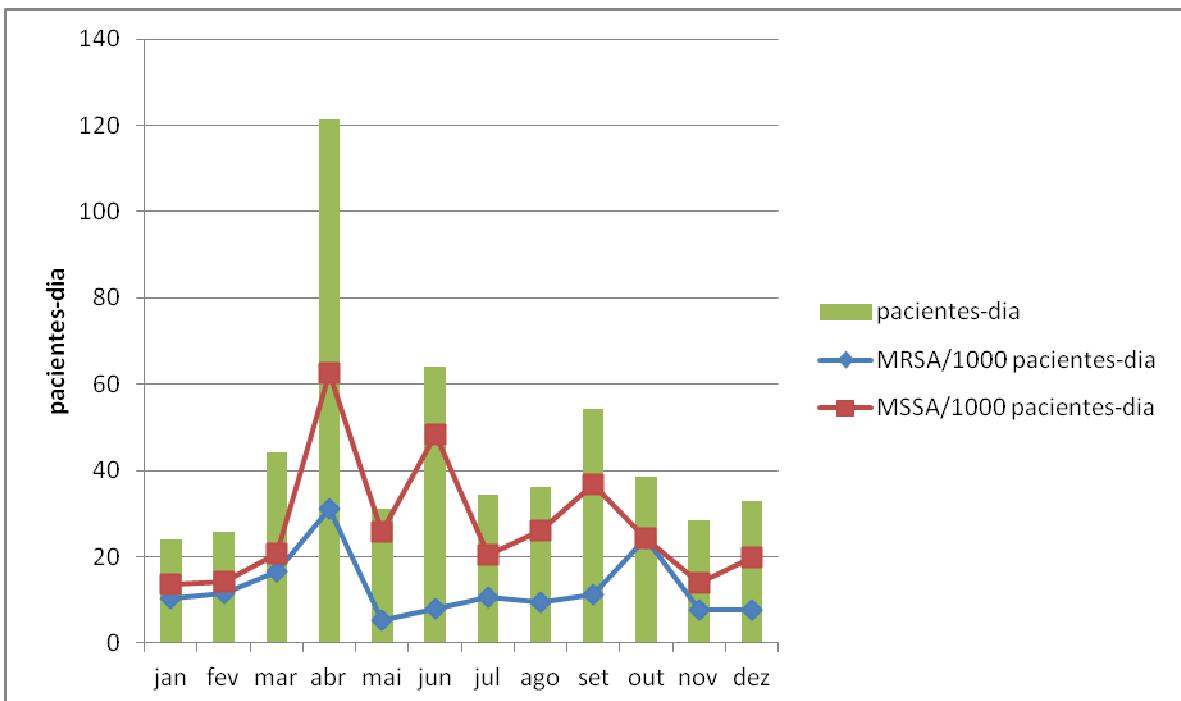


Figura 5: Taxas de infecções por MRSA e MSSA por 1000 pacientes-dia adquiridas pelos pacientes atendidos no HC-UFU entre janeiro e dezembro/10

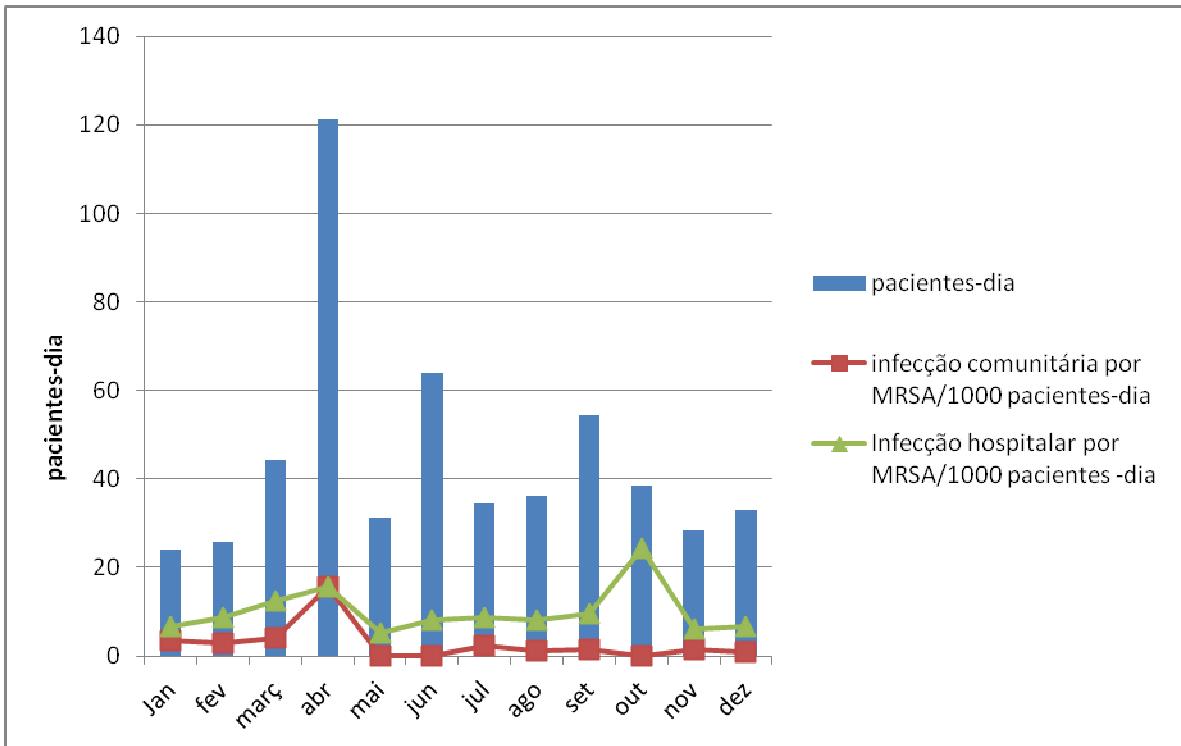


Figura 6: Taxas de infecções hospitalares e comunitárias apresentadas pelos pacientes atendidos no HC-UFG entre janeiro e dezembro/10

A maioria dos pacientes (70,4%) utilizou algum antibiótico durante a internação, sendo que destes cerca de 70,0% utilizaram mais de dois. Os dados de consumo de cefalosporinas de 3^a e 4^a gerações, carbapenêmicos e vancomicina em DDD por 1000 pacientes-dia estão na tabela 10. O consumo destes antibióticos, durante o período investigado, variou nos intervalos considerados, entretanto, o uso de cefalosporinas de amplo espectro, com média de 113,5 DDD por 1000 pacientes-dia, sobressaiu-se em relação ao de vancomicina (38,7 DDD por 1000 pacientes-dia) e carbapenêmicos (25,8 DDD por 1000 pacientes-dia), mas o uso das cefalosporinas não foi relacionado ao aumento na incidência da infecção hospitalar por MRSA/1000 pacientes-dia no período de julho a dezembro de 2010. A alta densidade do uso de antibióticos testados não foi corelacionada ao aumento na frequência do MRSA/1000 pacientes-dia no HC-UFG (TABELA 10, FIGURA7).

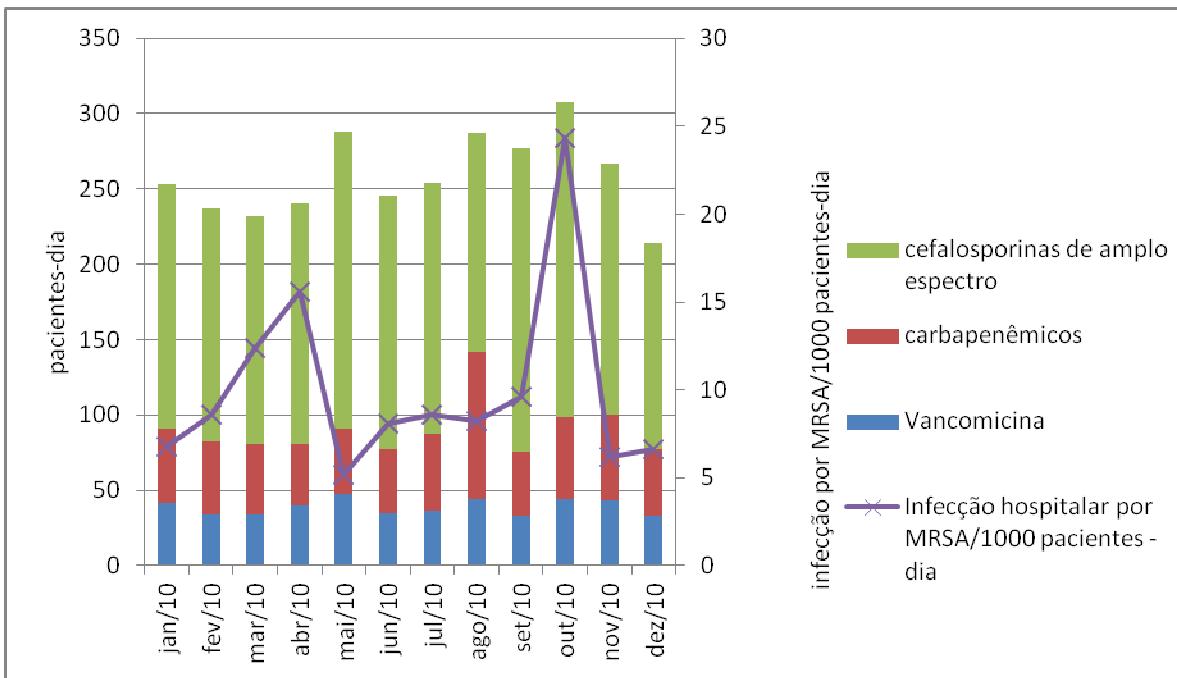


Figura 7: Taxas de infecções hospitalares por MRSA por 1000 pacientes-dia e dose diária definida de antibióticos utilizados pelos pacientes internados no HC-UFU entre janeiro e dezembro/10

Os resultados das análises univariada e de regressão logística dos fatores de risco associados à infecção por MRSA estão na tabela 11. Na análise univariada, os fatores tempo de internação ($p<0,0001$), uso de CVC ($p<0,0001$), sonda vesical ($p=0,0001$), sonda nasogástrica ($p=0,001$), nutrição parenteral ($p=0,001$), traqueostomia ($p=0,004$), ventilação mecânica ($p=0,002$), uso prévio de antibióticos ($p=<0,0001$) com destaque para glicopeptídeos ($p<0,0001$), fluoroquinolonas ($p=0,011$) e β lactâmicos ($p<0,0001$) evidenciaram diferenças significantes entre os grupos de pacientes que desenvolveram infecção por MRSA e por MSSA. Na análise multivariada, o único fator de risco independente para infecção por MRSA foi uso prévio de antibióticos ($p<0,0001$). A mortalidade hospitalar foi significantemente maior entre os pacientes que tiveram infecção por MRSA.

Tabela 11: Fatores de risco e taxa de mortalidade para o desenvolvimento de infecção por MRSA¹

Variáveis	MRSA N=61 (%)	MSSA ² N=169 (%)	P ³	OR ⁴
Gênero				

M⁵	38 (62,2)	95 (56,2)	0,50	1,29 (0,68-2,45)
F⁶	23 (37,8)	74 (43,8)	0,50	0,78(0,41-1,48)
Idade (Média/SD)	48,3(21,9)	39,1(25,6)	0,01	-
Internação (Média/SD)	43,2(44,5)	20,5(23,9)	<0,0001	-
Cirurgia	23 (37,8)	63 (37,3)	0,92	1,02(0,53-1,94)
Comorbidades				
Câncer	8 (13,1)	19 (11,2)	0,87	1,19(0,45-3,09)
Cardiopatia	9 (14,8)	13 (7,7)	0,17	2,08(0,77-5,57)
Nefropatia	9 (14,8)	11 (6,5)	0,09	2,49(0,89-6,92)
Cardiopatia	14 (22,9)	26 (15,4)	0,25	1,64(0,74-3,59)
Diabetes Mellitus	11 (18,0)	19 (11,2)	0,25	1,74(0,72-4,17)
Outros⁷	9 (14,8)	29 (17,2)	0,81	0,84(0,34-2,00)
Procedimentos Invasivos				
Cateter Venoso Central	26 (42,6)	33 (19,5)	<0,0001	3,06(1,55-6,06)
Sonda Vesical	22 (36,1)	22 (13,0)	0,0001	3,77(1,79-7,94)
Sonda Nasogástrica	19 (31,1)	20 (11,8)	0,001	3,37(1,55-7,32)
Nutrição parenteral	3 (4,9)	8 (4,7)	0,001	3,37(1,55-7,32)
Traqueostomia	7 (11,5)	3 (1,8)	0,004	7,17(1,60-36,44)
Dreno	2 (3,3)	3 (1,8)	0,61	1,88(0,21-14,23)
Ventilação Mecânica	18 (29,5)	19 (11,2)	0,002	3,22(1,46-7,09)
Uso de antibiótico				
Prévio	32 (52,4)	27 (15,9)	<0,0001	5,80(2,89-11,73)
Glicopeptídeo	14 (43,7)	5 (18,5)	<0,0001	9,77(3,07-32,97)
Fluoroquinolona	6 (18,7)	3 (11,1)	0,011	6,04(1,28-31,68)
β lactâmicos	36 (59,0)	24 (88,9)	<0,0001	8,70(4,24-18,00)
Mortalidade	19 (31,1)	26 (15,4)	0,01	2,49(1,19-5,21)

1= *Staphylococcus aureus* resistente à Meticilina, 2= *Staphylococcus aureus* sensível à Meticilina, 3= P>0,05, 4=Odds Ratio, 5= Masculino, 6= Feminino, 7= Politrauma, DPOC, Colelitíase, Dislipidemia, Lúpus, Parkinson, HIV, Insuficiência Venosa, Insuficiência Pancreática, Fibrose Cística, Obesidade, Hepatite, IRC, Enfisema Pulmonar, Toxoplasmose congênita, Artrite.

Observamos um tempo de internação médio de 22 dias até o diagnóstico microbiológico da infecção por MRSA, sendo que a maioria (66,6%) apresentou a infecção após 10 dias de internação (FIGURA 8).

A taxa de mortalidade hospitalar foi alta (66,7%) entre os pacientes com infecção de corrente sanguínea por MRSA. Em função disso, optou-se por investigar a mortalidade associada dos pacientes que desenvolveram esta infecção.

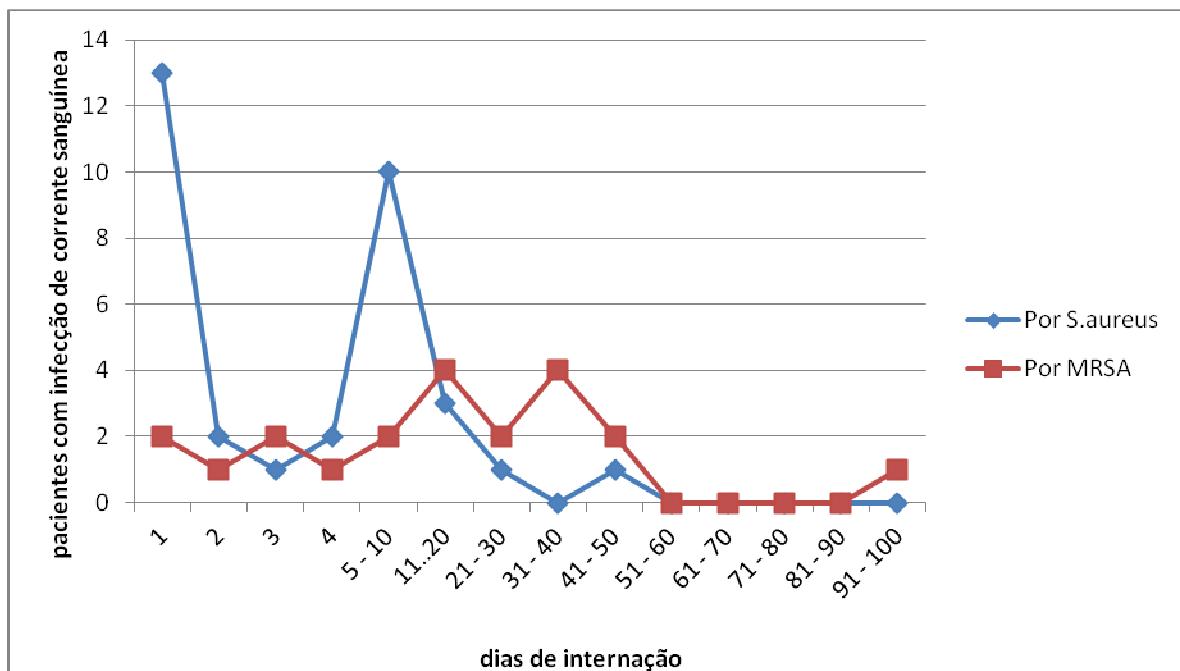


Figura 8: Período em dias entre a admissão do paciente e a ocorrência de *S. aureus*/MRSA no sangue

A mortalidade associada ao MRSA foi determinada através do pareamento entre casos e controles, com a seleção de 14 pacientes para o grupo controle. Das variáveis utilizadas para o pareamento houve taxa de sucesso de 80,0%, sendo que data de admissão alcançou sucesso no pareamento de 100% dos casos (TABELA 12).

Tabela 12: Sucesso das variáveis pareadas dos pacientes com infecção de corrente sanguínea por *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina, casos e seus controles, internados no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia – UFU, no período de Janeiro a Dezembro de 2010

Variáveis	N total de pares	Número atingido	Porcentagem de sucesso
Diferença de idade não superior a 15 anos	14	10	71,4
Gênero	14	12	85,7
Data de admissão	14	14	100
Similar período de internação	14	10	71,4
Similar diagnóstico de internação	14	11	78,6
Similar procedimento cirúrgico	04	02	50,0
Total	74	59	79,7

A taxa de mortalidade no grupo de casos foi 71,4% (10/14 casos), enquanto três dos controles morreram, correspondendo a uma taxa de mortalidade de 21,4%, de forma que a mortalidade associada à infecção de corrente sanguínea por MRSA foi de 50,0% ($p=0,0134$). Os casos permaneceram cerca de 60 dias internados, enquanto os controles 35 dias. (TABELA 13). A curva de sobrevivência cumulativa determinada pelo Kaplan Méier comparando os pacientes com infecção de corrente sanguínea por MRSA versus MSSA, usando o teste de log-rang, é mostrada na figura 9. O grupo de pacientes com MRSA apresentou menor probabilidade de sobreviver do que o grupo de pacientes com MSSA ($p=0,0376$).

Tabela 13: Mortalidade dos 14 pares de pacientes, casos com infecção de corrente sanguínea por *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina e seus respectivos controles, internados no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia – UFU, no período de Janeiro a Dezembro de 2010

		Controles		
		Morreram	Sobreviveram	Total
casos	Morreram	3	7	10
	Sobreviveram	0	4	4
	Total	3	11	14

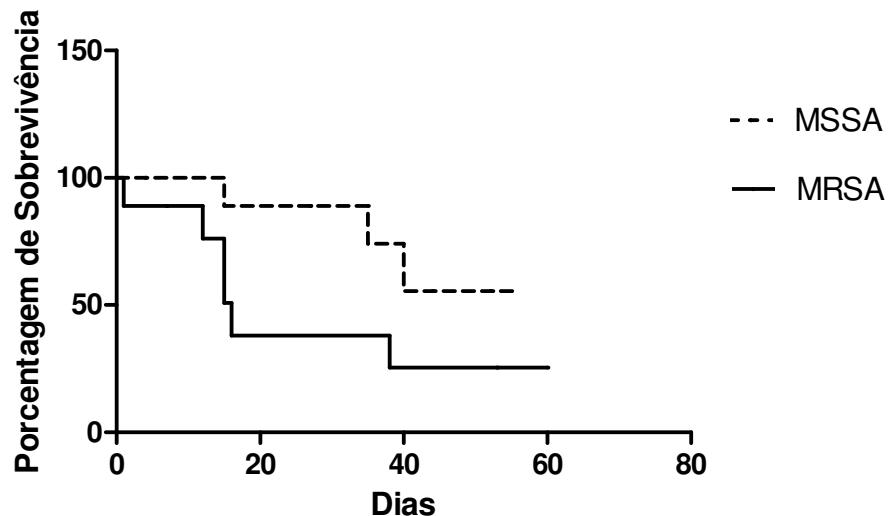


Figura 9: Curva de sobrevivência usando o método de Kaplan Méier para pacientes com infecção de corrente sanguínea por MRSA comparados com aqueles com infecção por MSSA

5 - Discussão

A comparação entre os indicadores epidemiológicos de IRAS associadas a dispositivos na UTI pediátrica do HC-UFU e os do NHSN do CDC evidenciou valores mais altos na nossa unidade para ICS associada à CVC (13,2/1000 CVC-dia vs 3,0/1000 CVC-dia), pneumonia associada à ventilação mecânica (17,8/1000 VM-dia vs 1,8/1000 VM-dia) e infecção do trato urinário associada ao cateter (7,0/1000 cateter-dia vs 4,2/1000 cateter-dia), respectivamente (ROSENTAL et al., 2012).

Entre as justificativas para estas diferenças destacam-se a existência de recursos humanos e financeiros limitados associados à falta de laboratórios, uso intenso de antibióticos, deficiência no controle de infecção, particularmente em hospitais de grande porte, de ensino, em países em desenvolvimento (NETTLEMAN 1993; TOUFEN JUNIOR et al., 2003). No entanto, as diferenças observadas no nosso estudo, entre as unidades críticas do HC-UFU em relação à taxa de infecção associada ao uso de procedimentos invasivos, apresenta variações significativas com destaque para taxas menores na UTI pediátrica, justificada, provavelmente, por aspectos relacionados à gestão com adoção mais rigorosa de práticas de prevenção e controle, por exemplo, para inserção e manutenção do CVC.

Embora existam vários estudos epidemiológicos na literatura sobre IRAS em UTI pediátrica, a maioria dessas pesquisas não é observada em hospitais de países em desenvolvimento como o Brasil (PITTET; HARBATH, 1998; YOGARAJ et al., 2002; CDC, 2003; URREA et al., 2003). Os nossos dados obtidos pela utilização de sistemas de vigilância NHSN oferecem retroalimentação para a própria unidade, permitindo uma comparação com outras unidades, de outras regiões geográficas do país e, sobretudo, com outros países. Na nossa investigação, os indicadores epidemiológicos observados (26,7/1000 pacientes-dia e 22,1%) foram expressivos, com as infecções na sua maioria (71,1%) adquiridas na unidade. Taxa de incidência similar (18,0%) foi evidenciada na UTI pediátrica de um Hospital de referência no Rio Grande do Sul (EINLOFT et al., 2002). Incidência também elevada (20,0%) foi relatada em outros estudos com o de Becerra e colaboradores (2010), que também incluiu população de alto risco.

Por outro lado, nos hospitais dos Estados Unidos, incluindo, sobretudo, as unidades de terapia intensiva, as IRAS apresentaram taxas/indicadores epidemiológicos mais baixos (ELIZABETH et al., 2007) do que as detectadas no nosso estudo.

Outro aspecto a ser considerado em países em desenvolvimento é a presença significativa de infecções comunitárias em crianças, o que contribui para o aumento no uso de

antibióticos (SHOHAM et al., 2005), uma vez que mais de 40% dos pacientes hospitalizados fazem uso desses medicamentos, muitas vezes de forma inadequada (MANDELL et al., 2005). Entretanto, no nosso estudo, somente 8,7% das infecções foram adquiridas na comunidade, o que evidencia a importância da equipe envolvida e das práticas de prevenção e controle de infecção em unidades críticas.

Em unidades de cuidados intensivos, geralmente, a densidade de utilização de antibióticos é mais elevada em países como o nosso (MOREIRA et al., 2009) e as bactérias prevalentes, frequentemente mais resistentes e multirresistentes, e a disseminação horizontal desses microrganismos é maior pela falta de recursos humanos e menor implementação de práticas de prevenção e controle. Os pacientes adultos internados nessas unidades têm o risco para aquisição de IRAS maior do que nas outras enfermarias/serviços (McGOWAN, 1987; MEYER et al., 2003; SANTOS et al., 2007). Diferentes fatores de risco são relacionados à aquisição de infecções em pacientes pediátricos incluindo: a gravidade da doença, tempo de hospitalização, alta densidade populacional, presença de procedimentos invasivos, e uso de antibióticos (MELO et al., 2009). Os nossos dados ratificaram muitos destes fatores pela análise univariada, mas apenas o uso de CVC e dois ou mais antibióticos foram independentes pela análise multivariada. O tempo de permanência na UTI pediátrica também foi evidenciado como fator de risco para IRAS, refletindo a gravidade do status clínico e a necessidade de maiores cuidados nessas crianças. Existem poucos estudos sobre o assunto no país (EINLOFT et al., 2002; BANDERÓ FILHO, RESCHKE, HORNER, 2006; LOBO et al., 2010), fazendo-se necessário estudos multicêntricos, com protocolos padronizados para melhor conhecimento da situação das taxas e indicadores de infecção, etiologia, aspectos epidemiológicos e prognóstico.

Como mencionado anteriormente, cerca de 40,0% dos pacientes hospitalizados recebem antimicrobianos e em aproximadamente 50,0% dos casos o seu uso é desnecessário (MANDELL et al., 2005). A terapia empírica nas UTIs é usada com a combinação de vários antibióticos com espectro de ação abrangente, possibilitando a emergência e disseminação de bactérias resistentes. Esses medicamentos exercem pressão seletiva e provocam impacto ecológico, havendo necessidade de medidas específicas para seu melhor controle nos hospitais (SHLAES et al., 1997). A avaliação do consumo de antibióticos no hospital é usualmente recomendada por órgãos como a Organização Mundial de Saúde (OMS) e NHSN avaliando-se a Dose Diária Definida, o que permite comparar as taxas de microrganismos e seus fenótipos de resistência aos antibióticos, favorecendo o estabelecimento de relações úteis (CURTIS et al., 2004). Verificamos na nossa investigação que o consumo de cefalosporinas

de 3^a e 4^a geração predominou entre as classes de antibióticos prescritas na UTI, com grandes variações no período observado, mas sem relação significativa com a incidência de infecções. O consumo de vancomicina e de carbapenêmicos também foram elevados, mas em nenhuma das classes verificou-se correlação positiva entre a incidência de infecções e o consumo de antibióticos. De modo geral, as DDDs de antibióticos encontradas foram bem mais altas quando comparadas com as de outros países, principalmente em relação ao uso de cefalosporinas e carbapenêmicos (MEYER et al., 2003; NISS, 2004). Entretanto, apesar desse consumo elevado, a frequência de microrganismos resistentes aos mesmos foi baixa. Esses dados sugerem que as características do serviço, como a existência de quartos individuais e a rotina nas práticas de prevenção e controle, possam justificar esses resultados.

A distribuição dos patógenos responsáveis pelas infecções da UTI pediátrica, quando comparada a outros estudos do HC-UFU, mostrou predomínio de bacilos gram-negativos frente aos cocos gram-positivos, e fungos leveduriformes (MOREIRA et al., 2009; BRITO et al., 2010; PORTO et al., 2010). As ICS são as mais comuns nessa população de pacientes (28,0% a 52,0%), seguindo-se as pneumonias – incluindo aquelas associadas à ventilação mecânica – e as infecções do trato urinário (STOVER, SHULMAN, BRATCHER, 2001; URREA et al., 2003; BRITO et al., 2010; CIOFI DEGLI ATTI et al., 2012). A sepse foi a infecção predominante na unidade com taxa de incidência de 19,6/1000 pacientes-dia, respondendo por cerca de 70,0% dos casos de IRAS detectados. A totalidade das ICS foi associada ao uso de CVC, com densidade de incidência de 13,2/1000 cateter-dia, mais elevada do que os relatados em outros países desenvolvidos como os Estados Unidos (ELWARD, WARREN, FRASER, 2002), porém mais baixas do que as encontradas em estudos realizados em países em desenvolvimento (BECERRA et al., 2010). Há poucos estudos no país, como referido anteriormente, mas com evidências importantes dessas infecções em UTIs pediátricas (EINLOFT et al., 2002; BANDERÓ FILHO, RESCHKE, HORNER, 2006; LOBO et al., 2010). No entanto, a prevenção de infecção associada à CVC considera a adoção de normas existentes em “guidelines”, incluindo a higienização das mãos antes da inserção do cateter, uso de campo abrangente, anti-sepsia do sítio de inserção com clorexidina, não utilização da veia femoral, cuidado com o curativo e sua retirada precoce (MILLER et al., 2010). A UTI pediátrica do HC-UFU adota, de rotina, essas recomendações, o que poderia explicar as menores taxas encontradas, comparadas com taxas de outros países em desenvolvimento.

A pneumonia associada à ventilação mecânica é considerada a infecção mais comum em adultos em UTIs, havendo poucos estudos com pacientes pediátricos. Critérios que visam

melhorar a especificidade no seu diagnóstico foram recomendados pelo NHSN/CDC para adultos e crianças (HORAN et al., 2008), mas, em relação aos últimos, precisam ser validados. Estudos de vigilância epidemiológica com pacientes nessas unidades relatam que esta infecção é responsável por 2,0% a 17,0% das IRAS (RIVERA; TIBALLS, 1992; BROOK, 1995; KOEMA et al., 2001; MAYHALL, 2001; ALMUNEEF et al., 2004; SALAHUDDIN et al., 2004). Verificamos que ela é mais freqüente em Uberlândia (42,1%) com taxa de incidência de 11,2/1000 pacientes-dia e 17,8/1000 ventilação-dia.

De acordo com a literatura, bacilos gram-negativos são os patógenos mais frequentes nessas infecções, tanto em adultos quanto em crianças, sobretudo em países em desenvolvimento (MOREIRA et al., 2009; BECERRA et al., 2010; BRITO et al., 2010; PORTO et al., 2010), ao contrário dos nossos resultados em que o *S. aureus* foi o principal agente etiológico detectado.

Os microrganismos mais comuns nas infecções hospitalares do trato urinário encontradas em UTIs são *Escherichia coli* e *Candida albicans* (KONEMAN et al., 1999; MIMS et al., 1999; SCHAETCHER et al., 2002), como observado no nosso estudo, bem como em outros estudos realizados no país (OLIVEIRA, MAFFEI, MARTINEZ, 2001; KOBAYASHI et al., 2004; PASSOS et al., 2005; BINELLI et al., 2006). No tocante aos indicadores epidemiológicos relativos a esta infecção, a taxa de incidência foi de 4,2/1000 pacientes-dia, maior do que a observada em UTIs pediátricas de países desenvolvidos. Essas infecções são responsáveis por 40,0% de todas as IRAS na população hospitalar, ao contrário do observado nos hospitais brasileiros, em função de serem usualmente assintomáticas, inexistência de laboratórios de microbiologia e falta de tradição de solicitação de exames (GONTIJO FILHO, 2006). As infecções urinárias hospitalares estão na maioria (80,0%) associadas ao uso do cateter urinário (MEDEIROS et al., 2001). Entre as crianças incluídas na investigação, cerca de 60,0% estavam em uso deste dispositivo invasivo, com taxa de infecção de 7,0/1000 cateter-dia. A infecção urinária é a infecção mais frequente em adultos, mas é menos estudada em UTI pediátrica, mesmo considerada a terceira mais frequente (MELLO et al., 2009; BECERRA et al., 2010). Apesar do uso de cateter urinário na maioria das crianças na UTI pediátrica a taxa de infecção foi baixa, ao contrário de estudos conduzidos por Elward e colaboradores (2007), provavelmente pela pouca realização de urocultura.

Enterococcus faecalis e *Escherichia coli* (18,0% cada) foram os agentes mais comuns de infecção de corrente sanguínea. Elas são classificadas como primárias e secundárias com base na ausência e presença de foco conhecido fora do sistema vascular, respectivamente,

com o primeiro grupo usualmente (85,0%) relacionado ao uso de CVC, e responsável por taxas de mortalidade entre 12,0% e 25,0% e tempo de hospitalização prolongado variável entre dez e quarenta dias (MUNFORD, 2005). Na nossa investigação, e no total de casos de sepse, a sepse primária foi de 44,1%, com 40,0% das crianças com esta infecção relacionada com a utilização do cateter. Entre as infecções classificadas como secundárias predominaram aquelas em que o pulmão e trato urinário foram os principais focos (8,8% cada); de acordo com a literatura, o pulmão é responsável por 50,0% desses casos. (SAFDAR, KLUEGER, MAKI, 2002; VINCENT, 2003).

Existem poucos estudos sobre a patogênese de ICS relacionada ao cateter em pacientes pediátricos e neonatos (GARLAND, 2008; BRITO, 2010). Os dados disponíveis são provenientes de adultos, e sugerem duas principais vias de contaminação da ponta do cateter como foco de ICS: disseminação do microrganismo pelo “hub”/canhão do cateter e pele no sítio de inserção via intra e extra lúmen, respectivamente. No cateter de curta duração (≤ 7 dias), predomina o segundo mecanismo (75,0% a 90,0%), seguido de canhão do cateter (10,0% a 50,0%) e via hematogênica (3,0% a 10,0%), enquanto naqueles de longa duração (> 7 dias), a colonização do canhão é mais frequente (66,0%), seguido de pele (26,0%) (SHERERTZ, 2000). A presença e o tempo de utilização deste dispositivo invasivo são considerados os fatores de risco relevantes para o desenvolvimento de ICS relacionada e/ou associada ao CVC (BORGHESI; STRONATI, 2008). No nosso estudo, a avaliação ficou restrita a poucos casos, uma vez que grande parte dos pacientes em uso de CVC teve alta da unidade sem a remoção do dispositivo. Assim, não foi possível estabelecer associação entre o microrganismo isolado no sítio de inserção e canhão do cateter com aqueles isolados na ponta do CVC. A avaliação dessas amostras por técnicas de “DNA fingerprinting”, considerando o seu alto poder discriminatório, se faz necessária, principalmente em crianças e neonatos. As taxas de incidência de ICS relacionada ao cateter foram de 4,5/1000 cateter-dia. A taxa é baixa, compatível com a de outros estudos relatados no Brasil, como aquele realizado pelo Centro de Vigilância Epidemiológica de São Paulo em 2005 (9,6/1000 cateter-dia) (ASSIS et al., 2007), e a do NNISS em UTIs pediátricas correspondente a um período de 10 anos (5,2/1000 cateter-dia) (RICHARDS et al., 1999).

As recomendações do CDC incluem, entre outros aspectos, a vigilância ativa de pacientes colonizados por bactérias epidemiologicamente importantes, como o MRSA, como medida de prevenção e controle, principalmente entre os pacientes internados na UTI (CDC, 2003). Nosso estudo evidencia uma baixa taxa de colonização por MRSA na unidade. Entretanto, experiências de outros países evidenciaram que esta situação pode mudar

rapidamente, visto que a epidemiologia das infecções por esse microrganismo é complexa, multifatorial e relacionada ao uso excessivo, empírico e pouco judicioso de antibióticos. Na nossa investigação, a pesquisa de colonização nasal por *S. aureus* realizada em 120 pacientes foi de cerca de 20,0%, frequência semelhante àquela observada na UTI de adultos do mesmo hospital (CARVALHO; GONTIJO FILHO, 2008). A relação positiva de pacientes colonizados por esse microrganismo e o desenvolvimento posterior de infecção não foi constatada, principalmente pelo número pequeno de infecção por esse microrganismo na unidade avaliada.

A comparação dos indicadores epidemiológicos relativos às UTIs pediátrica, de adultos e neonatal, no HC-UFG, evidencia taxa de incidência de IRAS/1000 pacientes-dia semelhante nas três unidades. Entretanto, quando a análise relaciona-se com 1000 dispositivos invasivos-dia, as taxas foram significativamente menores na UTI pediátrica: 12,8/1000 dispositivos invasivos-dia, comparada a 41,7 na UTI neonatal e 40,3 na UTI de adultos (Anexo V). Quando a avaliação foi feita considerando os microrganismos responsáveis pelas infecções, verificou-se, também, uma baixa incidência, na UTI pediátrica e neonatal, de infecções hospitalares por *S. aureus* (Anexo VI). Esta bactéria é endêmica no hospital. A sua vigilância é estendida a todos pacientes, inclusive adultos internados, e também foi realizada nesta investigação visando identificar fatores que poderiam justificar as diferenças encontradas, bem como investigar o prognóstico de ICS por MRSA na população de interesse.

O *S. aureus* é o principal agente de IRAS, e desenvolveu resistência aos antimicrobianos utilizados, inicialmente às penicilinas e posteriormente à meticilina/oxacilina (CHAMBERS, DeLEO, 2009). A empírica resistência e multirresistência nessa espécie ocorreu globalmente, mas com diferenças clonais entre áreas geográficas, e as proporções deste microrganismo, mais altas em UTIs e hospitais de grande porte, necessitam de uma avaliação local (BOYCE, WHITE, APRUILL, 1983; TRINDADE et al., 2003).

Atualmente, as infecções hospitalares por MRSA são frequentes e associadas a maior custo, morbidade e mortalidade (NISS 2004; KLEVENS et al., 2007). No Brasil, a proporção de estafilococcus por MRSA varia de 30,0% a 100% nos hospitais terciários (SADER et al., 2006). Em estudos realizados no HC-UFG, mais da metade (54,0%) das amostras de *S. aureus* foram de MRSA associadas com fatores de risco intrínsecos aos pacientes, tais como idade e hospitalização prévia (SADOYAMA; GONTIJO FILHO, 2000). No nosso estudo, a proporção de MRSA entre as amostras de *S. aureus* foi mais baixa (~30,0%).

As infecções mais frequentes que envolvem a participação deste microrganismo são: sítio cirúrgico (19,5%-30,0%), infecção de corrente sanguínea (20,5%-28,0%) e pneumonias (20,0%-30,0%) (NHSN, 2008). No nosso estudo, considerando infecções por MRSA e MSSA, os resultados foram semelhantes e verificou-se um predomínio de ICS, seguindo-se as de sítio cirúrgico e pneumonia. No que se refere à distribuição das infecções por MRSA por clínica/serviços, a prevalência é mais expressiva nas unidades críticas (NISS, 2001). Entretanto, na nossa casuística, o MRSA foi detectado nos episódios de IRAS na maioria das unidades não críticas, com destaque para o Pronto Socorro, Clínica Médica, Cirúrgica I. A mesma situação também foi observada para os pacientes com MSSA. A participação do MRSA na UTI de adultos foi de 35,3%.

As infecções hospitalares por MRSA são mais prevalentes em hospitais de maior porte em virtude da presença de pacientes com mais fatores de risco, incluindo: idade avançada, gravidade da doença, tempo de internação prolongado, uso de procedimentos invasivos com destaque para o CVC, VM e Sonda vesical, uso de antibióticos, além da deficiência nas práticas de prevenção e controle de IRAS (SIMOR et al., 2001; THOMPSON, 2004; FERRARA, 2007).

Vários estudos, como o de Washio e colaboradores (1997), Weber e colaboradores (2003), Paterson (2004) e de Cook e colaboradores (2006), relataram a associação entre MRSA e uso de antimicrobianos, particularmente de fluorquinolonas e cefalosporinas, favorecendo a colonização e disseminação desse fenótipo no ambiente hospitalar. No nosso estudo esses fatores de risco na população com infecção por MRSA foram significativos pela análise univariada, entretanto, somente o uso prévio de antibióticos persistiu como fator de risco independente.

Entre os fatores que contribuem para uma associação causal entre uso de antibióticos e resistência bacteriana destacam-se: tempo e intensidade de exposição ao antimicrobiano por área geográfica por unidade de tempo (McGOWAN, 1987). Esse aspecto é claramente observado em unidades críticas, onde poucos pacientes são submetidos ao uso intensivo de antibióticos e, há maior frequência de microrganismos multirresistentes (McGOWAN, 1987; SHLAES et al., 1997). No nosso estudo, a avaliação da DDD foi realizada nas clínicas em que os casos de infecção foram detectados e não conseguimos evidenciar essa relação, entretanto, a DDD no nosso hospital foi semelhante àquelas relatadas em outros estudos envolvendo hospitais terciários (PLUSS-SUARD et al., 2011). Quando essa avaliação ocorre em unidades críticas, a densidade de uso desses medicamentos é muito mais alta do que em UTIs norte

americanas, e, sobretudo, de hospitais na Europa, principalmente em relação a cefalosporinas de amplo espectro e carbapenêmicos (NNIS, 2004, MOREIRA et al., 2009).

As ICS estão entre as infecções mais frequentes e graves nos hospitais (MITT et al., 2009), associadas com prolongamento do tempo de hospitalização e alta taxa de mortalidade (MICEK et al., 2005). Nas últimas décadas, observou-se aumento na incidência dessas infecções, refletindo, entre outros fatores, a utilização de CVC, considerado o principal fator de risco para o desenvolvimento de bacteremia primária (DIEKEMA et al., 2003). Essas infecções têm os cocos gram-positivos (*S.aureus*, *S.epidermidis* e *E.faecalis*) como os agentes etiológicos mais frequentes (DCD, 1983; McGOWAN, 1985; MORRISON et al., 1986; SALOMÃO et al., 1993). Embora a participação de *S. aureus*, particularmente do MRSA, venha após a de *Staphylococcus* coagulase-negativo nestas infecções, ela é mais relevante pela maior virulência desse microrganismo e sua gravidade no quadro de sepse (NISS, 2001; SADER et al., 2006).

Nos hospitais dos Estados Unidos a proporção de infecções hospitalares por MRSA foi de 56,25% (MANDELL, 2005). A resistência à meticilina/oxacilina em *Staphylococcus aureus*, considerada endêmica nos hospitais de grande porte (>500 leitos), representa um grande problema em hospitais latino-americanos (ROSSI, 2011), mas as taxas variam de hospital para hospital, e são mais elevadas em UTIs de adultos (SADER et al., 2004). No Brasil, o Programa de Vigilância de Antimicrobianos (SENTRY) relatou prevalência de bacteremia por MRSA de 30,9% entre 1997 e 2000 (GALES et al., 2009). Investigações realizadas anteriormente no HC-UFG relataram frequência de resistência à meticilina em amostras de *S. aureus* de 63,7% (CARVALHO; GONTIJO FILHO, 2008) e 49,5% (RIBAS; FREITAS; GONTIJO FILHO, 2009) em pacientes críticos e em toda a população internada, respectivamente, portanto, superiores às obtidas na nossa investigação (33,3%).

A alta proporção de bacteremia hospitalar por *S. aureus* causada pelas cepas resistentes à meticilina indicam a importância desse microrganismo como causa significante dessa infecção nos hospitais (SADER et al., 2006). As evidências apontam que aquelas causadas por MRSA apresentam maior morbidade e mortalidade que as causadas por MSSA (SELVEY; WHIBY; JOHNSON, 2000; RIBAS; FREITAS; GONTIJO FILHO, 2009). Os fatores de risco independentes para bacteremia por MRSA incluem: idade avançada, hospitalização prolongada, exposição prévia a antibióticos, diabéticos insulinodependentes, dispositivos invasivos, presença de úlcera de decúbito ou pneumonia como fonte de infecção, terapia antimicrobiana inadequada e gravidade da doença de base (PUJOL et al., 1994; BOYKO et al., 1999; WHITBY et al., 2001; COSGROVE et al., 2003; LODISE;

McKINNON; RYBAK, 2003; DAVIS et al., 2004; COSGROVE et al., 2005; GUILARDE et al., 2006; DAS et al., 2007).

As ICS são mais graves, com pior prognóstico, principalmente aquelas por *S. aureus*. A mortalidade de pacientes com infecções por MRSA é maior do que por MSSA, mas não há evidências conclusivas que os isolados de MRSA sejam mais virulentos que os de MSSA (NHSN, 2008; COSGROVE et al., 2003). Embora a mortalidade associada às infecções por MRSA seja considerada superior àquelas por MSSA, os dados são controversos, considerando que a mortalidade associada às ICS por MSSA certamente também é significativa. A literatura diverge significativamente em relação a essas taxas, o que pode ser justificado por questões metodológicas, incluindo a escolha das variáveis para o pareamento (GASCH et al., 2011; PARK et al., 2011).

Existem dificuldades no pareamento destes pacientes nos estudos caso vs controle, e como mencionado anteriormente, as infecções hospitalares por MRSA estão usualmente associadas a fatores de risco como: idade avançada, complicações quanto a procedimentos diagnósticos/terapêuticos, bem como várias co-morbidades existentes (COSGROVE et al., 2005), que caracterizam os pacientes como mais susceptíveis e dificultam o pareamento dos controles. No nosso estudo, apenas uma das crianças infectadas por MRSA ficou sem o controle, permitindo que 93,3% da população com ICS fosse avaliada. Entre as 74 variáveis passíveis de pareamento houve sucesso em 59 (80,0%).

Os resultados observados na nossa série evidenciaram uma mortalidade de 71,4% nos casos e de 21,4% nos controles. A taxa de mortalidade associada à ICS por MRSA foi de 50,0%, semelhantes à observada por Moreira e colaboradores (1998) em um hospital universitário em São Paulo (45,1%).

O trabalho confirma que o risco de IRAS é maior em países em desenvolvimento como o Brasil, afetando de forma especial crianças criticamente doentes, com taxas de infecção associadas a procedimentos invasivos mais expressivas do que aquelas relatadas pelo sistema NHSN nos Estados Unidos, refletindo, praticamente, o que foi referido anteriormente sobre a limitação de recursos financeiros e humanos. Na maioria das investigações, os indicadores epidemiológicos destas infecções são mais baixos em crianças do que em adultos e neonatos, com diferenças importantes naquelas predominantes. Assim, as ICS são mais frequentes em neonatos e crianças, enquanto as PAVs são mais comuns em adultos. No HC-UFGU isto foi confirmado em relação aos tipos, assim como os indicadores de infecções relacionadas ao uso dos dispositivos invasivos nas três UTIs avaliadas, apesar das taxas de infecções/1000 pacientes-dia serem semelhantes.

Há poucos trabalhos relativos à epidemiologia de IRAS em UTIs pediátricas, bem como das ICS por MRSA e MSSA, em hospitais de países em desenvolvimento, o que justifica a importância do presente estudo no auxílio a programas de prevenção e controle destas infecções.

6 - Conclusões

A taxa de IRAS na UTI pediátrica foi alta (22,0%), com destaque para aquelas adquiridas na Unidade (70,0%), sendo que a maioria dos casos tiveram os representantes da família Enterobacteriaceae como agentes causais. Apesar do *S. aureus* ter sido responsável por 13,2% dessas infecções, o fenótipo MRSA não foi detectado na unidade nesse período. A sepse foi a causa mais comum de IRAS, no período estudado, seguida de pneumonia, com significante associação com uso de CVC e de VM.

Foram identificados 15 episódios de infecções associadas ao CVC, dos quais 6 foram relacionadas ao uso deste dispositivo. Apesar da alta frequência de pontas positivas (86,6%), não foi possível estabelecer relação entre os microrganismos isolados no sítio de inserção e canhão do cateter com aqueles isolados nas pontas.

O estudo da colonização nasal por *S. aureus* evidenciou taxas relativamente baixas (16,2%), sem relação com aumento da incidência de infecção por este microrganismo.

Pela análise univariada, os fatores de risco para o desenvolvimento de IRAS na UTIP foram: o tempo de internação na unidade, uso de CVC e uso de dois ou mais antibióticos, sendo os dois últimos considerados fatores independentes pela análise multivariada.

A maioria das crianças internadas na UTI pediátrica utilizou algum antibiótico durante o período investigado. O uso de cefalosporinas de amplo espectro sobressaiu ao consumo de carbapenêmicos e vancomicina e, apesar de ter havido variações nas densidades de uso desses antibióticos, estas não foram relacionadas às variações nas taxas de infecções.

Os indicadores epidemiológicos demonstraram que, apesar das taxas de infecções/1000 pacientes-dia serem semelhantes nas três UTIs do HC-UFG, as taxas de infecções associadas aos dispositivos foram altas, indicando a necessidade de melhorias nas medidas de prevenção e controle nestas unidades.

Nós identificamos 255 amostras de *S. aureus* no HC-UFG durante o período de investigação. A incidência de MRSA entre estas amostras foi de 33,3%, com a maioria destes isolados das Clínicas Cirúrgica I, Pronto Socorro, Clínica Médica e UTI de adultos.

A sepse foi a principal infecção causada por *S. aureus*, seguida de infecção de sítio cirúrgico, pneumonias e infecções de trato urinário.

Observou-se aumento significativo na frequência de MRSA a partir do mês de julho, o que coincidiu com aumento de pacientes-dia no hospital, mas não houve relação com o consumo de antibióticos.

O uso prévio de antibióticos foi o único fator de risco independente para o desenvolvimento de infecções pelo fenótipo MRSA.

A maioria dos pacientes (70,4%) utilizou algum antibiótico durante a internação, com predomínio de cefalosporinas de amplo espectro, seguido de vancomicina e carbapenêmicos e, apesar da elevada densidade de uso dos mesmos, não houve relação com a incidência de infecção hospitalar por MRSA.

A resistência à meticilina em bacteremias por *S.aureus* foi associada com aumento significante da mortalidade.

Referências Bibliográficas

- ALMUNEEF, M., MEMISH, Z., BALKHY, H., ALALEM, H., ABUTALEB, A. Ventilator-associated pneumonia in pediatric intensive care unit in Saudi Arabia: A 30 month prospective surveillance. **Infection Control and Hospital Epidemiology**. v.25, p.753-758, 2004.
- ALP E., VOSS A. Ventilator Associated Pneumonia and Infection Control. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**. v. 5, p.7, 2006.
- ARANTES, A.; CARVALHO, E.S.; MEDEIROS, E.A.S.; FARHAT, C.K.; MANTESE, O.C. Uso de diagramas de controle na vigilância epidemiológica das infecções hospitalares. **Revista de Saúde Pública**. v.37, p.768 – 774, 2003.
- ASSIS, D.B., MADALOSSO,G., FERREIRA, S.A., GEREMIAS, A.L., Sistema de vigilância epidemiológica das infecções hospitalares do estado de São Paulo – Análise dos dados de 2005. **BEPA**. v. 39, p.1-15, 2007.
- BANDERÓ FILHO, V.C., RESCHKE, C.R., HORNER, R. Perfil epidemiológico das infecções hospitalares na Unidade de Terapia Intensiva Infantil do Hospital de Caridade e Beneficência de Cachoeira do Sul, RS, Brasil. **RBAC**. v. 38, p. 267-270,2006.
- BASILE-FILHO, A.; OLIVEIRA E CASTRO, P.T.; JÚNIOR, G.A.P.; MARSON, F.; JÚNIOR, L.M.; COSTA, J.T. Sepse primária, relacionada ao cateter vascular central, **Simpósio de Medicina Intensiva: Infecção e Choque**; Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, capítulo III, v. 31, p. 363-368, 1998.
- BECERRA, M.R, TANTALEAN, J.Á., SUÁREZ, V.J., ALVARADO, M.C., CANDELA, J.L., URCA, F.C. Epidemiologic surveillance of nosocomial infections in a pediatric intensive care unit of a developing country. **BMC Pediatrics**. p.10- 66, 2010.
- BINELLI, C.A., MORETTI, M.L., ASSIS, R.S., SAUAIA, N., MENEZES, P.R., RIBEIRO, E., GEIGER, D.C., MIKAMI, Y., MIYAJI, M., OLIVEIRA, M.S., BARONE, A.A., LEVIN,

A.S. Investigation of the possible association between nosocomial candiduria and candidaemia. **Clinical and Microbiology Infections.** v.12, p.538-543, 2006.

BORGHESI, A.; STRONATI, M. Strategies for the prevention of hospital acquired infections in the neonatal intensive care unit. **Journal of Hospital Infection.** v.68, p.293-300, 2008.

BOYCE, J.M., WHITE, R.L., APRUILL, E.Y. Impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on the incidence of nosocomial staphylococcal infections. **Journal of Infectious Diseases.** v. 148, p.763, 1983.

BOYCE, J.M. Patterns of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prevalence. **Infection Control and Hospital and Epidemiology.** v.12, p.79-82, 1991.

BOYCE, J.M. Are the epidemiology and microbiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* changing? **Journal of American Medical Association.** v. 279, p.623-4, 1998.

BOYKO, E.J., AHRONI, J.H., STENSEL, V., FORSBERG, R.C., DAVIGNON, D.R., SMITH, D.G. A prospective study of risk factors for diabetic foot ulcer. **Diabetes Care.** v. 22, p. 1036-1042, 1999.

BRITO, D.V.D., BRITO, C.S.de, RESENDE, D.S., MOREIRA, do O. J., ABDALLAH, V.O.S., GONTIJO FILHO, P.P. Nosocomial Infection in Brazilian Neonatal Intensive Care Unit: a 4-year surveillance study. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.** v.43, p.633-637, 2010.

BROOK, I. Pneumonia in mechanically ventilated children. **Scandinavian Journal of Infectious Diseases.** v.27, p.619-622, 1995.

CARMELI, Y., TROILLET, N., EILIOPOULOS, G. M., SAMORE, M.H. Emergence of Antibiotic-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Comparison of Risks Associated with Different Antipseudomonal Agents. **Amrican Society and Microbiology.** v.43, p.1379-1382, 1999.

CARVALHO, R.H. **Bactérias resistentes e multirresistentes a antibióticos nos pacientes internados em uma UTI de adultos de hospital universitário brasileiro.** UFU, Uberlândia, 2007. Dissertação (Mestrado).

CARVALHO, R.H., GONTIJO-FILHO, P.P. Epidemiologically relevant antimicrobial resistant phenotypes in pathogens isolated from critically ill patients in a Brazilian university hospital. **Brazilian Journal of Microbiology.** v.39, p.623-630, 2008.

CDC - Centers for Disease Control and Prevention – Nosocomial infections Surveillance/1980, 82. **C.D.C. Surveillance Summaries.** v.32, p.55-65, 1983.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION : Morbidity and Mortality Weekly Report: Four pediatric deaths from community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*- Minnesota and North Dakota. 1997-1999. **Journal of American Medical Association.** v.12, p.1123-1125, 1999.

CDC and Prevention NNIS System: National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS) System report data summary from 1992 through June 2003, issued August 2003. **American Journal of Infection Control.** v.31, p.481, 2003.

CHAMBERS, H.F. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*. **Emerging Infectious Diseases.** v.7, p.178-182, 2001.

CHAMBERS, H.F., DeLEO, F.R. Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. **Nature.** v. 7, p. 629-641, 2009.

CIOFI DEGLI ATTI, M.L., CUTTINI, M., RAVÀ, L., CERADINI, J., PAOLINI, V., CILIENO, G. POMPONI, M., RAPONI, M. Trend of healthcare-associated infections in children: annual prevalence surveys in a research hospital in Italy. **Journal of Hospital Infection.** v. 8, p. 6-12, 2012.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. **Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Twentieth Informational Supplement.** CLSI document M100-S18, 2009.

COELHO, R., JIMÉNEZ, J., GARCÍA, M., ARROYO, P., MINGUEZ, D., FERNÁNDEZ, C., CRUZET, F., GASPAR, C. Prospective study of infection, colonization and carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an outbreak affecting 990 patients. **European Journal of Clinical and Microbiology Infectious Diseases**. v.13, p.74-81, 1994.

CONTERNO, L.O. **Fatores de risco para letalidade da bacteremia por *Staphylococcus aureus***. Escola Paulista de Medicina – UNIFESP, São Paulo, 1994 Tese (mestrado).

COOK, P.P., CATROU, P., GOOCH, M., HOLBERT, D. Effect of reduction in ciprofloxacin use on prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* rates within individual units of a tertiary care hospital. **Journal of Hospital Infection**. v.64, p.06.033, 2006.

COSGROVE, S., SAKOULAS, G., PERENCEVICH, R., SCHWABER, M.J., KARCHMER, A.W., CARELI, Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *S. aureus* bacteraemia: a meta-analysis. **Clinical Infectious Diseases**. v.36, p.53-59, 2003.

COSGROVE, S.E., QI, Y., KAYE, K.S., HARBARTH, S., KARCHMER, A.W., CARMELI, Y. The impact of methicillin-resistance in *Staphylococcus aureus* bacteraemia on patient outcomes: mortality, length of stay, and hospital charges. **Infection Control and Hospital Epidemiology**. v.26, p.166-174, 2005.

CURTIS, C.; MARRIOTT, J.; LANGLEY, C.; Development of a prescribing indicator for objective quantification of antibiotic usage in secondary care. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**. v.54, p.529-533, 2004.

DAS, I., O'CONNELL, N., LAMBERT, P. Epidemiology, clinical and laboratory characteristics of *Staphylococcus aureus* bacteraemia in a university hospital in UK. **Journal of Hospital Infection**. v. 65, p.117-123, 2007.

DAVIS, K.A., STEWART, J.J., CROUCH, H.K., FLOREZ, C.E., HOSPENTHAL, D.R. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) nares colonization at hospital admission

and its effect on subsequent MRSA infection. **Clinical Infectious Diseases**. v. 39, p.776-782, 2004.

De OLIVEIRA CONTERNO, L., WEY, S.B., CASTELO, A. *Staphylococcus aureus* bacteraemia: comparison of two periods and a predictive model of mortality. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**. v.6, p.288-297, 2002.

DIEKEMA, D.J.; BEEKMANN, S.E.; CHAPIN, K.C.; MOREL, A.; MUNSON, E.; DOERN, G.V. Epidemiology and outcome of nosocomial and community-onset bloodstream infection. **Journal of Clinical and Microbiology**. v.41, p.3665-3660, 2003.

DORAWICHE, R.O. Nosocomial bloodstream infections and second-generation vascular catheters. In: WENZEL, R.P. **Prevention and control of nosocomial infections**. 4^a edition, Philadelphia: Lippincott Williams e Wilkins. 2003, p.281-292.

EDWARDS, J.R., PETERSON,K.D., ANDRUS,M.L., DUDECK,M.A., POLLOCK,D.A., HORAN,T.C., National Healthy Care Safety Network Facilities Atlanta, Georgia. National Healty Care Safety Network (NHSN) Report, data summary for 2006, through 2007, issued November 2008. **AJIC Major Articles**. v.36, 2008.

EGGIMANN, P.; PITTET, D. Overview of catheter-related infections with special emphasis on prevention based on educational programs. **Clinical Microbiology Infection**. v. 8. p.295-309, 2002.

EINLOFT, P.R., GARCIA, P.C., PIVA, J.P., BRNO, F., KIPPER, D.J., FIORI, R.M. Perfil epidemiológico de dezesseis anos de uma Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica. **Revista de Saúde Pública**. v. 36, p. 728-733, 2002.

ELIZABETH, E., FOGLIA, B.S., VICTORIA, J., FRASER, M.D., ALEXIS, M., ELWARD, M.D. Effect of Nosocomial Infections Due to Antibiotic-resistant Organisms on Length of Stay and Mortality in the Pediatric Intensive Care Unit. **Infection Control and Hospital Epidemiology**. v.28, p.299-306, 2007.

ELWARD, A., WARREN, D., FRASER, V. Ventilator-associated pneumonia in pediatric intensive care unit patients: Risk factors and outcomes. **Pediatrics**. v.109, p.758-764, 2002.

ELWARD, A.M., HOLLENBEAK, C.S., WARREN, D.K., FRASER, V.J. Attributable cost of nosocomial primary bloodstream infection in pediatric intensive care unit patients. **Pediatrics**. v.115, p.868-72, 2005.

ELWARD, J.R., PETERSON, K.D., ANDRUS, M.L., TOLSON, J.S., GOULDING, J.S., DUDECK, M.A., POLLOCK, D.A., HORAN, T.C. National Health Care Safety Network (NHSN) report data summary for 2006, issued june 2007. **American Journal of Infection Control**. v.35, p.290-301, 2007.

ENRIGHT, M.C., ROBINSON, D.A., RANDLE, G., FEIL, E.J., GRUNDMANN, H., SPRATT, B.G. The evolutionary history of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). **Proceedings of National Academy of Science U S A**. v.99, p.7687-92, 2002.

FERRARA, A.M. Tratament of hospital-acquired pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **International Journal of Antimicrobial Agents**. v.02, p.011, 2007.

GALES, A.C., SADER, H.S., RIBEIRO, J., ZOCCOLI, C., BARTH, A., PIGNATARI, A.C. Antimicrobial susceptibility of Gram-Positive bacteria isolated in brazilian hospitals participating in the SENTRY program (2005-2008). **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**. v.13, p.90-98, 2009.

GARLAND, J.S., ALEX, C.P., SEVALLIUS, J.M., MURPHY, D.M., GOOD, M.J., VOLBERDING, A.M., et al. Cohort study of the pathogenesis and molecular epidemiology of catheter-related bloodstream infection in neonates with peripherally inserted central venous catheters. **Infection Control and Hospital Epidemiology**. v.2, p.243-249, 2008.

GASH, O., AYATS, J., ANGELES DOMINGUEZ, M., TUBAU, F., LIÑARES, J., PEÑA, C., GRAU, I., PALLARÉS, R., GUDIOL, F., ARIZA, J., PUJOL, M. Epidemiology og methicillin-resistante *Staphylococcus aureus* (MRSA) bloodstream infection: secular trends over 19 years at a university hospital. **Medicine**. v.90, p.319-27, 2011.

GASTMEIER, P.; KAMPF, G.; WISCHNEWSKI, N.; HAUER, T.; SCHULGEN, G.; SCHUMACHER, G.; DASCHNER, F.; RUDEN, H.; Prevalence of nosocomial infection in representative German hospitals. **Journal of Hospital Infection.** v.38, p.37-49, 1998.

GAYNES, R.P., EDWARDS, J.R., JARVIS, W.R., CULVER, D.H., TOLSON, J.S., MARTONE, W.J. Nosocomial infections among neonates in high risk nurseries in the United States. **Pediatrics.** v. 98, p. 357-361, 1996.

GONTIJO FILHO, P.P. Definições de infecções hospitalares sem a utilização de critérios microbiológicos e sua consequência na vigilância epidemiológica no Brasil. **NewsLab.** p.120-124, 2002.

GONTIJO FILHO, P.P. Problemas da vigilância epidemiológica de infecções hospitalares sem o uso de critérios microbiológicos no Brasil. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada.** v. 27, p. 97-102, 2006.

GRAY, J., GOSSAIN, S., MORRIS, K. Three-year survey of bacteremia and fungemia in a pediatric intensive care unit. **Pediatrics Infectious Diseases Journal.** v.20, p.416-421, 2001.

GROHSKPOF, L., SINKOWITZ-COCHRAN, R., GARRET, D., SOHN, A., LEVINE, G., SIEGEL, J., STOVER, B., JARVIS, W. The Pediatric Prevention Network: A national pointprevalence survey of pediatric intensive care unit-acquired infections in the United States. **Journal of Pediatrics.** v.140, p.432-438, 2002.

GUILARDE, A.O., TURCHI, M.D., MARTELLI, C.M.T., PRIMO, M.G.B. *Staphylococcus aureus* bacteraemia: incidence, risk factors and predictors for death in a Brazilian teaching hospital. **Journal of Hospital Infection.** v. 63, p.330-336, 2006.

HARBARTH, S., RUTSCHMANN, O., SUDRE, P., PITTEL, D. Impact of methicillin-resistance on the outcome of patients with bacteremia caused by *Staphylococcus aureus*. **Arch Intern Med.** v. 158, p. 182-189, 1998.

HARRIS, A.D., SMITH, D., JOHNSON, J.A., BRADHAM, D.D., ROGHMANN, M.C. Risk Factors for Imipenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* among Hospitalized Patients. **Clinical Infectious Diseases**. v.34, p.340-345, 2002.

HEROLD, B.C.; IMMERGLUCK, L.C.; MARANAN, M.C.; LAUDERDALE, D.S.; GASKIN, R.E.; BAYLE-VAVRAS,; LEITCH, C.D.; DAUM, D.S. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with no identified predisposing risk. **Journal of American Medicine Association**. v. 280, p.593-598, 1998.

HERSHOW, R.C., KHAYR, W.F., SMITH, N.L. A comparison of clinical virulence of nosocomially acquired methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* in a university hospital. **Infection Control and Hospital Epidemiology**. v.13, p.587-593, 1992.

HORAN, T.C., ANDRUS, M., DUDECK, M.A. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infection in the acute care setting. **AJIC**. v.36, p.309-332, 2008.

HUSKINS, Ch., GOLDMANN, D. Nosocomial infections. In: **Textbook of Pediatric Infectious Diseases**. Edited by: Feigin, Cherry, Demmler, Kaplan. Saunders, 2004, p.2874-2925.

JAMBOM, M.F., BEUSCAT, C., MEYRON, M., ROUE, R., GEISS. Infections graves à Staphylocoques dorés résistants à La meticilline. **La Presse Medicale**. v.22, p. 909-13, 1993.

JERNINGAN, J.A., CLEMENCE, M.A., STOTT, G.A., TITTUS, M.G., ALEXANDER, C.H., PALUMBO, C.N., FARR, B.M. Control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a University Hospital: one decade later. **Infection Control and Hospital Epidemiology**. v.16, p.686-96, 1995.

KANG, C.; KIM, S.; PARK, W.B.; LEE, K.; KIM, H.; KIM, E.; OH, M.; CHOE, K. Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant Gram-negative bacilli factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. v.49, p.760-766, 2004.

KIVANC, S.; HALE, T.; FUNDA E. T.; HANDE, A. Bloodstream Infections Caused by ESBL-Producing *E. coli* and *K. pneumoniae*: Risk Factors for Multidrug-Resistance. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 13, n. 6, p. 403-407, 2009.

KLEVENS, R.M.; MORRISON, M.A.; FRIDKIN, S.K; REINGOLD, A.; PETIT, S.; GERSHMAN, K; RAY, S.; HARRISON, L.H.; LYNFIELD, R.; DUMYATI, G.; TOWNES, J.M.; CRAIG, A.S.; FOSHEIM, G.; McDOUGAL, L.K.; TENOVER, F.C. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and healthcare risk factors. **Emerging Infectious Diseases**. v.12, p.1991-3, 2006.

KLEVENS, R.M., MORRINSON, M.A., NADLE, J., PETIT, S., GERSHMAN, K., RAY, S., HARRISON, L.H., LYNFIELD, R., DUMYATI, G., TOWNES, J.M., CRAIG, A.S., ZELL, E.R., FOSHEIM, G.E., McDOUGAL, L.K., CAREY, R.B., FRIDKIN, S.K. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. **JAMA**. v.298, p. 1763–1771, 2007.

KOBAYASHI, C.C., FERNANDES, O.F., MIRANDA, K.C., SOUSA, E.D., SILVA, M.R. Candiduria in hospital patients: a study prospective. **Mycopathologia**. v.158, p.49-52, 2004.

KOEMA, M., VAN DER VEN, A.J., RAMSAY, G., HOEPELMAN, I.M., BONTEN, M.J. Ventilator associated pneumonia: recent issues and pathogenesis, prevention and diagnosis. **Journal of Hospital Infection**. v.49, p.155-162, 2001.

KOLLEF, M.H. The importance of antimicrobial resistance in hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. **Cur Anaesth Critical Care**. v.16, p.209-219, 2005.

KOLLEF, M.H., MORROW, L.E., NIEDERMAN, M.S., LEEPER, K.V., ANZUETO, A., BENZ-SCOTT, L., RODINO, F.J. Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator-associated pneumonia. **Chest**. v.129, p.1210-1218, 2006.

KONEMAN, E.W., ALLEN, S.D., JANDA, W.M., SCHRECKENBERGER, P.C., WINN, W.C.Jr. **Diagnóstico microbiológico**. 5 ed. Buenos Aires: Editora Médica Panamericana SA; 1999.

KOSEOGLU, O.; KOCAGOZ, S.; GUR, D.; AKOVA, M. Nosocomial bloodstream infections in a Turkish university hospital study of Gram-negative bacilli and their sensitivity patterns. **International Journal of Antimicrobial Agents.** v.17, p.477-481, 2000.

LEÓN-ROSALES, S.P., MOLINAR-RAMOS, F., DOMÍNGUEZ-CHERIT, F., RANGEL-FRAUSTO, M.F., VÁSQUEZ-RAMOS, V.G. Prevalence of infections in intensive care units in Mexico: a multicenter study. **Critical Care Medicine.** v. **28**, p. 1316-21, 2000.

LEROY, O., JAFFRÈ, S., D'ESCRIVAN, T., DEVOS, P., GEORGES, H., ALFANDARI, S., BEAUCAIRE, G. Risk Factors for Antimicrobial-Resistance Causative Pathogens in Critically Ill Patients. **Chest**, v. 123, p. 2034-2042, 2003.

LEVY, M.M, FINK, M.P, MARSHALL, J.C, ABRAHAM, E, ANGUS, D, COOK, D, COHEN, J., OPAL, S.M., VINCENT, J.L., RAMSAY, G. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. **Critical Care Medicine.** v.31, p.1250-6, 2003.

LOBO, R.D., LEVIN, A.S., OLIVEIRA, M.S., GOMES, L.M.B., GOBARA, S., PARK, M., FIGUEIREDO, V.B., SANTOS, E.V., COSTA, S.F. Evaluation of interventions to reduce catheter-associated bloodstream infection: continuous tailored education versus one basic lecture. **American Journal of Infection Control.** v. 38, p. 440-448, 2010.

LODISE, Jr. T.P., McKINNON, P.S., RYBAK, M. Prediction model to identify patients with *S. aureus* bacteremia at risk for methicillin resistance. **Infection Control and Hospital Epidemiology.** v. 24, p. 655-661, 2003.

MAKI, D. G.; WEOSE. C.E.; SARAFIN, H. W. A semi-quantitative culture method for identifying intravenous-catheter-related infection. **The New England Journal of Medicine.** v.296, p.1305-1309, 1977.

MAKI, D.G.; RINGER, M.; ALVARADO, C. Prospective randomized trial of povidine-iodine, alcohol and chlorhexidine for prevention of infection associated with central venous and arterial catheters. **The Lancet**, v.338, p.339-43, 1991.

MANDELL, G.L.; BENNETT, J.E.; DOLIN, R.; **Principles and Practice of Infectious Diseases.** 6^aed. Elsevier Churchill Livingstone, 2005.

MAYHALL, C.G. Ventilator-associated pneumonia or not? Contemporary diagnosis. **Emerging Infectious Diseases.** v.7, p.200-204, 2001.

McGOWAN, J.E. Jr. Changing etiology of nosocomial bacteremia and fungemia and other hospital-acquired infections. **Revision of Infectious Diseases.** v.7, p.357-370, 1985.

McGOWAN, J.E.Jr. Is antimicrobial resistance in hospital microorganisms related to antibiotic use? **Bulletin of the New York Academy of Medicine.** v.63, p.253-268, 1987.

MELO, M.J.G; ALBUQUERQUE, M.F.P.M.; LACERDA, H.R.; SOUZA, W.V.; CORREIA, M.J.B., BRITO, M.C.A. Risk factors for healthcare-associated infection in pediatric intensive care units: a systematic review. **Caderno de Saúde Pública.** v.3, p.5373-5391, 2009.

MEDEIROS, E.A.S., MACHADO, A., FERRAZ, A.A.B., FERRAZ, E., ARRUDA, E., NOBRE, J., KONKEWICZ, L.R., PIMENTEL, M.L., LEÃO, M.T.C., TRABASSO, P., GRIBAUM, R. Projeto Diretrizes: Prevenção da infecção hospitalar. **Sociedade Brasileira de Infectologia.** 2001. Disponível em: <http://alfa.epm.br/diretrizes/pd/PREVENCA.pdf>.

MELZER, M., EYKYN, S.J., GRANSDEN, W.R., CHINN, S. Is methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* more virulent than methicillin-susceptible *S. aureus*? A comparative cohort study of British patients with nosocomial infection and bacteraemia. **Clinical Infectious Diseases.** v.37, p.1453-1460, 2003.

MEYER, E., JONAS, D., SCHWAB, F., RUEDEN, H., GASTMEIER, P., DASCHNER, F.D. Design of a Surveillance System of Antibiotic Use and Bacterial Resistance in German Intensive Care Units (SARI). **Infection.** v.3, p.208-215, 2003.

MICEK, S.T.; LLOYD, A.E.; RITCHIE, D.J.; REICHLEY, R.M.; FRASER, V.J.; KOLLEF, M.H. *Pseudomonas aeruginosa* Bloodstream Infection: Importance of Appropriate Initial

Antimicrobial Treatment. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy.** v.49, p.1306-1311, 2005.

MILLAR, B.C., LOUGHREY, A., ELBORN, J.S., MOORE, J.E. Proposed definitions of community-associated meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA). **Journal of Hospital Infection.** v.67, p.109-13, 2007.

MILLER, M.R., GRISWOLD, M., HARRIS II, J.M., YENOKYAN, G., HUSKINS, W.C., MOSS, M., RICE, T.B., RIDLING, D., CAMPBELL, D., MARGOLIS, P., MUETHING, F., BRILLI, R.J. Decreasing PICU catheter-associated bloodstream infection: NACHRI's quality transformation efforts. **Pediatrics.** v.125, p.206-213, 2010.

MIMS, C., PLAYFAIR, J., ROITT, I., WAKELIN, D., WILLIAMS, R. **Microbiologia Médica.** 2^a ed. São Paulo: Manole ltda; 1999.

MITT, P.; ADAMSON, V.; LOIVUKENE, K.; LANG, K.; TELLING, K.; PARO, K.; ROOM, A.; NAABER, P.; MAIMETS, M. Epidemiology of nosocomial bloodstream infections in Estonia. **Journal of Hospital Infection.** v.71, p.365-370, 2009.

MOELLERING, R.C. Jr. Problems with antimicrobial resistance in gram-positive cocci. **Clinical Infectious Diseases.** v.26, p.1177-1178, 1998.

MOREIRA, M., MEDEIROS, EAS., PIGNATARI, ACC., WEY, SB., CARDOSO, DM. Efeito da infecção hospitalar da corrente sanguínea por *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina sobre a letalidade e o tempo de hospitalização. **Revista da Associação Médica do Brasil.** v.44, p.263-8, 1998.

MOREIRA, M.R., RIBAS, R.M., RODRIGUES, A.A.A., GONTIJO FILHO, P.P. Consumo de antibióticos e etiologia de pneumonia associada à ventilação em pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia. **Revista Panamericana de Infectologia.** v.11, p.11-16, 2009.

MORRINSON, A.J. Jr., FREER, C.V., SEARCY, M.A., LANDRY, S.M., WENZEL, R.P. Nosocomial bloodstream infections: secular trends in a statewide surveillance program in Virginia. **Infection Control**. v.7, p.550-3, 1986.

MUNFORD, R.S. Sepsis, severe sepsis and septic shock; MANDELL, G.L.; BENNETT, J.E.; DOLLN, R. **Principles and Practice of Infectious Diseases**, 6^a edição, New York: Elsevier Churchill Livingstone publishers, 2005, p. 906-926.

NATIONAL NOSOCOMIAL INFECTION SURVEILLANCE (NNIS) SYSTEM REPORT, Data summary from January 1992 – June 2001, issued August 2001, **American Journal of Infection Control**. v.29, p.404-421, 2001.

NATIONAL NOSOCOMIAL INFECTIONS SURVEILLANCE (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. **American Journal of Infection Control**. v.32, p.470-485, 2004.

NAVES, K.S.C., TRINDADE, N.V., GONTIJO FILHO, P.P. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: risk factors and clinical outcome in non-intensive-care units. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v. 45, p. 189-193, 2012.

NETTLEMAN, M.D. Global aspects of infection control. **Infection Control and Hospital Epidemiology**. v. 14, p. 646-648, 1993.

NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: **annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Center for Disease Control and Prevention**, 2006-2007, 2008.

OLIVEIRA, R.D., MAFFEI, C.M., MARTINEZ, R. Nosocomial urinary tract infections by *Candida* species. **Revista da Associação Médica do Brasil**. v.47, p.231-235, 2001.

ÖNCÜ, S.; ÖZSÜET, H.; YILDIRIM, A.; AY, P.; ÇAKAR, N.; ERAKSOY, H.; ÇALANGU, S. Central venous catheter related infections: risk factors and the effect of glycopeptides antibiotics. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**. v. 2, p. 1- 6, 2003.

PARK, S.Y., SON, J.S., OH I.H., CHOI, J.M., LEE, M.S. Clinical impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia based on propensity scores. **Infection.** v.39, p.141-7, 2011.

PASSOS, X.S., SALES, W.S., MACIEL, P.J., COSTA, C.R., MIRANDA, K.C., LEMOS, J.A., BATISTA, M.A., SILVA, M.R.R. *Candida* colonization in intensive care unit patients' urine. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz.** v.100, p.925-928, 2005.

PATERSON, D.L. "Collateral Damage" from Cephalosporin or Quinolone Antibiotic Therapy. **Clinical Infectious Diseases.** v.38, p.S341-S345, 2004.

PITTET, D.; HARBATH, S.J.; The intensive care unit infection. In: BENNET, J.V.; BRACHMAN, P.S. **Hospital Infection**, 4^a edição, Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1998, p. 381-402.

PLUSS-SUARD, C., PANNATIER, A., KRONENBERG, A., MUHLEMANN, K., ZANETTI, G. Hospital antibiotic consumption in Switzerland: comparison of a multicultural country with Europe. **Journal of Hospital Infection.** v. 79, p. 166-171, 2011.

PORTO, J.P., DANTAS, R.C.C., FREITAS, C., MATOSO, D.C., ALMEIDA, A.B., GONTIJO FILHO, P.P. RIBAS, R.M. Bloodstream Infection Associated/Related to the Central Venous Catheter in Mixed ICU of Adults from a Brazilian university Hospital: Etiology, pathogenesis and risk factors. **Revista Panamericana de Infectologia.** v.12, p.24-29, 2010.

PRADE, S.S. Estudo brasileiro de magnitude das infecções hospitalares em hospitais terciários. **Revista de Controle de Infecções Hospitalares.** v.2, p.11-25, 1995.

PUJOL, M., PEÑA, C., PALLARES, R., AYATS, J., ARISA, J., GUDIOL, F. Risk factors for nosocomial bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **European Journal of Clinical and Microbiology Infectious Diseases.** v.13, p.96-102, 1994.

RAYMOND, J., AUJARD, Y., BEKASSI, A., the European Study Group. Nosocomial infections in pediatric patients: a European, multicenter prospective study. **Infection Control and Hospital Epidemiology**. v.21, p.260-263, 2000.

RIBAS, R.M., FREITAS, C., GONTIJO FILHO, P.P. Nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia in a tertiary care hospital: Risk factors, overall mortality and antimicrobial resistance. **International Journal of Medical Science**. v.1, p.412-417, 2009.

RICHARDS, H.J., EDWARDS, J.R., CULVER, D.H., GAYNES, R.P., National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS) System. Nosocomial infections in pediatric intensive care unit in The United States. **Pediatrics**. v.103, p.39, 1999.

RIVERA, R., TIBALLS, J. Complications of endotracheal intubation and mechanical ventilation in infants and children. **Critical Care Medicine**. v.20, p.193-199, 1992.

ROSENTHAL, V.D., JARVIS, W.R., JAMULITRAT, S., SILVA, C.P.R., RAMACHANDRAN, B., DUENAS, L., GURSKIS, V., ERSOZ, G., NOVALES, M.G.M., KHADER, I.A., AMMAR, K., GUZMAN, N.B., NAVOA-NG, J.A., SELIEM, Z.S., ESPINOZA, T.A., MENG, C.Y., JAYATILLEKE, K., INTERNATIONAL NOSOCOMIAL INFECTION CONTROL MEMBERS. Socioeconomic impact on device-associated infections in pediatric intensive care units of 16 limited-resources countries: International Nosocomial Infection Control Consortium findings. **Pediatric Critical Care Medicine**. v.13, p. 1-8, 2012.

ROSSI, F. The challenges of antimicrobial resistance in Brazil. **Clinical Infectious Diseases**. v. 52, p. 1138-1143, 2011.

RUSSEL, A.D., HUGO, M.B., AYLiffe, G.A.J.F. Methicillin-resistance Staphylococci. In: **Principle and practice of disinfecting and sterilization**. London: Blackwell Scientific, 1992, p.264-273.

SADER, H., JONES, R.N., GALES, A.C., SILVA, J.B., PIGNATARI, A.C. SENTRY participants. SENTRY Antimicrobial Surveillance Program Report: Latin America and

Brazilian results for 1997 through 2001. **Brazilian Journal of Infectious Diseases.** v.8, p.25-79, 2004.

SADER, H.S.; STREIT, J.M.; FRITSCHE, T.R.; JONES, R.N. Antimicrobial susceptibility of Gram-positive bacteria isolated from European medical centres: results of the Daptomycin Surveillance Programme (2002–2004). **Clinical Microbiology and Infection.** v.12, p.844-852, 2006.

SADOYAMA, G.; GONTIJO FILHO, P.P. Risk Factors for Methicillin Resistant and Sensitive *Staphylococcus aureus* Infection in a Brazilian University Hospital. **Brazilian Journal of Infectious Diseases.** v.4, p.135-9, 2000.

SAFDAR, N.; MAKI, D.G. The Commonality of Risk Factors for Nosocomial Colonization and Infection with Antimicrobial-Resistant *Staphylococcus aureus*, Enterococcus, Gram-Negative Bacilli, *Clostridium difficile*, and *Candida*. **American College of Physic-American Society of Internal Medicine.** v.136, p.834-844, 2002.

SAFDAR, N., KLUGER, D.M., MAKI, D.G. A review of risk factors for CR-BSI caused by percutaveously inserted, noncuffed central venous catheter. **Medicine.** v.81, p.466-479, 2002.

SALAHUDDIN, N., ZAFAR, A., SUKHYANI, L., RAHIM, S., NOOR, M.F., HUSSAIN, K., SIDDIQUI, S., ISLAM, M., HUSAIN, S.J. Reducing ventilator-associated pneumonia rates through a staff education programme. **Journal of Hospital Infection.** v.57, p.223-227, 2004.

SALGADO, C.D.; FAIR, B.M.; CALFEI, D.P. Community acquired methicillin-resistant S.A.: a meta-analysis of prevalence and risk factores. **Clinical Infectious Diseases.** v.36, p.131-39, 2003.

SALOMÃO, R., CASTELO, A., PIGNATARI, A.C.C., WEY, S.B. Nosocomial and community acquired bacteremia:variables associated with outcomes. **Revista Paulista de Medicina.** v.111, p.456-461, 1993.

SANTOS, E.F., LAURIA-PIRES, L., PEREIRA, M.G., SILVA, A.E., RODRIGUES, I.P., MAIA, M.O. Use of Antimicrobial Agents in na Intensive Care Unit in a Hospital in Brazil. **Brazilian Journal of Infectious Diseases.** v.11, p.355-359, 2007.

SAX, H.; POSFAY-BARBE, K.; HARBATH, S.; FRANCOIS, P.; TOUVENEAU, S.; PESSOA-SILVA, C.L.; SCHRENZEL, J.; DHARAN, S.; GERVAIX, A.; PITTEL, D. Control of a cluster community-associated, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in neonatology. **Journal of Hospital Infection.** v.63; 93-100, 2006.

SCHAECHER, M., ENGLEBERG, N.C., EINSTEIN, B.I., MEDOFF, G. **Microbiologia:** mecanismos das doenças infecciosas. 3^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002.

SELVEY, L.A., WHIBY, M., JOHNSON, B. Nosocomial methicillinresistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: Is it anyworse than nosocomial methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bacteremia? **Infection Control and Hospital Epidemiology.** v. 21, p.645-648, 2000.

SHERERTZ, R.J. Pathogenesis of vascular catheter infection. In: Infections Associated with indewelling medical devices. 3^a ed. Washington: **ASM Press**, 2000, p. 111-125.

SHLAES, D.M.; GERDING, D.N.; JOHN, J.R.; CRAIC, W.A.; BORNSTEINS, D.L.; DUNCAN, R.A.; ECKMAN, M.R.; FARRER, W.E.; GREENE, W.H.; LORIAN, V.; McGOWAN, J.R.; J.E.; PAUL, S.M.; RUSKIN, J.; TENOVER, F.C.; WATANAKUNAKORN, C. Society of Healthcare Epidemiology of American and Infection Disease Society of American Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance. Guidelines for the Prevention of Antimicrobial Resistance in Hospitals. **Clinical Infectious Diseases.** v.25, p.584-599, 1997.

SHOHAM, Y., DAGAN, R., GIVON-LAVI, N., LISS, Z., SHAGAN, T., ZAMIR, O., GREENBERG, D. Community-acquired pneumonia in children: quantifying the burden on patients and their families including decrease in quality of life. **Pediatrics.** v. 115, p. 1213-9, 2005.

SIHLER, K. C.; CHENOWETH, C.; ZALEWSKI, C.; WAHL, W.; HYZY, R.; NAPOLITANO, L. M. Catheter-Related vs. Catheter-Associated Blood Stream Infections in

the Intensive Care Unit: Incidence, Microbiology, and Implications. **Surgical Infections.** v. 11, p. 529- 534, 2010.

SIMOR, A.E., OFNER-AGOSTINI, M., BRYCE, E., GREEN, K., McGEER, A., MULVEY, M., PATON, S., Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program, Health Canada. The evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Canadian hospitals: 5 years of national surveillance. **Canadian Medical Association Journal.** v.165, p.21-26, 2001.

STOVER, B.H., SHULMAN, S.T., BRATCHER, D.F., BRADY, M.T., LEVINE, G.L., JARVIS, W.R. Paediatric Prevention Network. Nosocomial infection rates in US children's hospitals' neonatal and paediatric intensive care units. **American Journal of Infection Control.** v.29, p.152-7, 2001.

TOMPKINS, L.S.; FALKOW, S. Molecular biology of virulence and epidemiology. In: GORBACH, S.L.; BARTLETT, J.G.; BLACKLOW, N.R. (Eds.). **Infection Diseases.** Philadelphia: W.B. Saunders company. p 30-37, 1992.

THOMPSON, D.S. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a general intensive care unit. **Journal of the Royal Society of Medicine.** v.97, p.521-526, 2004.

TOLTZIS, P., BLUMER, J.L. Problems with resistance in pediatric intensive care units. **New Horizons.** v.4, p.353–360, 1996.

TOUFEN JUNIOR, C.; HOVANIAN, A.L.D.; FRANCA, S.A.; CARVALHO, C.R.R. Prevalence rates of infection in intensive care units of a tertiary teaching hospital. **Revista do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo.** v.58, p.254-259, 2003.

TRINDADE, P.A., McCULLOCH, J.A., OLIVEIRA, G.A., MAMIZUKA, E.M. Molecular Techniques for MRSA Typing: Current Issues and Perspectives. **Brazilian Journal of Infectious Diseases.** v.7, p.32-43, 2003.

TROUILLET, J.L., CHASTRE, J., VUAGNAT, A., JOLY-GUILOU, M.L., COMBAUX, D., DOMBRET, M.C., GIBERT, C. Ventilator-Associated Pneumonia Caused by Potentially

Drug-resistant Bacteria. **American Journal of Respiratory Critical Care Medicine.** v. 157, p. 531-539, 1998.

URREA, M., PONS, M., SERRA, M., LATORRE, C., PALOMEQUE, A. Prospective incidence study of nosocomial infections in a pediatric intensive care unit. **Pediatrics Infectious Diseases Journal.** v.22, p.490-3, 2003.

VINCENT, J.L., BIHARI, D.J., SUTER, P.M., BRUINING, H.A., WHITE, J., NICOLAS-CHANNOIN, M.H., WOLFF, M., SPENCER, R.C., HEMMER, M. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe – results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. **JAMA.** v.274, p.639-44, 1995.

VINCENT, J. L. Nosocomial Infections in Adult Intensive-Care Units. **The Lancet.** v.361, p.2068-77, 2003.

WASHIO, M., MIZOUE, T., KAJIOKA, T., YOSHIMITSU, T., OKAYAMA, M., HAMADA, T., YOSHIMURA, T., FUJISHIMA, M. Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection in a Japanese geriatric hospital. **Public Health,** v.111, p.187-190, 1997.

WEBER, S.G., GOLD, H.S., HOOPER, D.C., KARCHMER, A.W., CARMELI, Y. Fluoroquinolones and the Risk for Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Hospitalized Patients. **Emerging Infectious Diseases.** v.9, p.1415-1422, 2003.

WELLER, T.M.A. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* typing methods: which should be the international standard? **Journal of Hospital Infection.** v.44, p.160-172, 2000.

WENZEL, R.P.; PERL, T.M. The significance of nasal carriage of S.A. and the incidence of postoperative wound infection. **Journal of Hospital Infection.** v.31, p.13-24, 1995.

WHITBY, M., McLAWS, M.L., BERRY, G. Risk of death from methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a meta analysis. **Medical Journal of Australia.** v.175, p.264-267, 2001.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. ATC/DDD Classification (temporary). **WHO drug information.** v. 14, 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. First regional workshop on patient safety. **WHO** (New Delhi), 2007.

WOODFORD, N. Biological counterstrike: antibiotic resistance mechanisms of Gram-positive *cocci*. **Clinical and Microbiology Infection.** v.3, p.2-21, 2005.

YOGARAJ, J.S., ELWARD, A.M., FRASER, V.J. Rate, risk factors, and outcomes of nosocomial primary bloodstream infection in pediatric intensive care unit patients. **Pediatrics.** v.110, p.481-485, 2002.

ZELL, B.L., GOLDMAN, D.A. Healthcare-associated infection and antimicrobial resistance: moving beyond description to prevention. **Infection Control and Hospital Epidemiology.** v.28, p.261-264, 2007.

Anexos:

Anexo I: Ficha de vigilância:

VIGILÂNCIA DE PACIENTES COM SEPSE – UTI ADULTOS BUSCA ATIVA E VIGILÂNCIA LAROTORIAL		Nome: _____ Sexo: _____ REG. _____ Admissão: ___ / ___ / ___	
		Idade: _____ Diag. Entrada: _____ Evolução: _____ Data: ___ / ___ / ___ Clín: _____	
		Infecção: C <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> ___ / ___ / ___ UTI <input type="checkbox"/> Fora UTI <input type="checkbox"/> Cirurgia: _____ Data: ___ / ___ / ___	
		Sítio de infecção: PUL <input type="checkbox"/> SAN <input type="checkbox"/> CIR <input type="checkbox"/> URI <input type="checkbox"/> OUT <input type="checkbox"/> _____	
Data			
Procedimentos invasivos			
CVC			
VM			
SV			
TRAQ			
SNG/SNE			
DRENO			
N. PARENTERAL			
Co-morbididades			
Diabetes	Cardiopata	Neoplasia	Vascular
Hiperglicemia	Albulinemia	Outro	

Sepse											
Primária	Secundária	Precoce	Tardia	Clínica	Grave	Choque	Bacteremia				
Culturas											
Microrganismos	Sítio de isolamento	Data	Perfil de Resistência								
Antimicrobianos	Inicio	Término	Antimicrobianos		Inicio	Término	Observações				

Anexo II:

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O paciente pelo qual o senhor (a) é responsável está sendo convidado para participar da pesquisa **INFECÇÕES DE CORRENTE SANGUÍNEA EM UTI PEDIÁTRICA: ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS, EPIDEMIOLÓGICOS E MORTALIDADE ASSOCIADOS AO MRSA**, sob a responsabilidade dos pesquisadores Juliana Pena Porto, Ana Luiza de Souza, Rosineide Marques Ribas e Paulo P. Gontijo Filho.

Nesta pesquisa nós estamos buscando obter as taxas de infecção no sangue e as bactérias resistentes a antibióticos no hospital.

Na participação dele (a), quando ele (a) for internado na UTI, será passado um cotonete estéril no interior do seu nariz, sem a coleta de secreção e na pele próximo ao local onde o cateter vascular estiver inserido.

Em nenhum momento você será identificado. Os resultados da pesquisa serão publicados e ainda assim a sua identidade será preservada.

Ele (a) não terá nenhum gasto e ganho financeiro por participar na pesquisa.

O risco a que o ele (a) pode estar exposto será a possível exposição de sua identidade, mas desde já nos comprometemos a manter sua identidade preservada. Os benefícios serão determinar as taxas de infecção de corrente sanguínea na Unidade, associá-la com infecção comunitária e hospitalar, além de identificar os fatores de risco associados à internação hospitalar.

Ele (a) é livre para parar de participar a qualquer momento sem nenhum prejuízo para o senhor.

Uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com o senhor(a).

Qualquer dúvida a respeito da pesquisa o senhor poderá entrar em contato com: Prof^a Dra. Rosineide M Ribas (coordenadora), prof^a ARIMP, Laboratório de Microbiologia, Bloco 4C, Campus Umuarama, UFU, fone: 34-3218-2236 e Juliana Pena Porto (executora), aluna de mestrado da UFU.

Uberlândia,.....de.....de 2009

Assinatura dos pesquisadores

Eu aceito participar do projeto citado acima, voluntariamente, após ter sido devidamente esclarecido.

Participante da pesquisa

Anexo III:



Universidade Federal de Uberlândia
 Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
 COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP
 Avenida João Naves de Ávila, nº. 2160 – Bloco A – Sala 224 - Campus Santa Mônica - Uberlândia-MG –
 CEP 38400-089 - FONE/FAX (34) 3239-4131; e-mail: cep@propp.ufu.br; www.comissoes.propp.ufu.br

ANÁLISE FINAL Nº. 214/11 DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA PARA O PROTOCOLO REGISTRO CEP/UFU
 003/11

Projeto Pesquisa: Infecções de corrente sanguínea em UTI pediátrica: aspectos microbiológicos, epidemiológicos e mortalidade associada.

Pesquisador Responsável: Rosineide Marques Ribas

De acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, o CEP manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa proposto.

O protocolo não apresenta problemas de ética nas condutas de pesquisa com seres humanos, nos limites da redação e da metodologia apresentadas.

O CEP/UFU lembra que:

- a- segundo a Resolução 196/96, o pesquisador deverá arquivar por 5 anos o relatório da pesquisa e os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido, assinados pelo sujeito de pesquisa.
- b- poderá, por escolha aleatória, visitar o pesquisador para conferência do relatório e documentação pertinente ao projeto.
- c- a aprovação do protocolo de pesquisa pelo CEP/UFU dá-se em decorrência do atendimento a Resolução 196/96/CNS, não implicando na qualidade científica do mesmo.

Entrega de Relatório Parcial: dez/2011

Entrega de Relatório Final: dez/2012

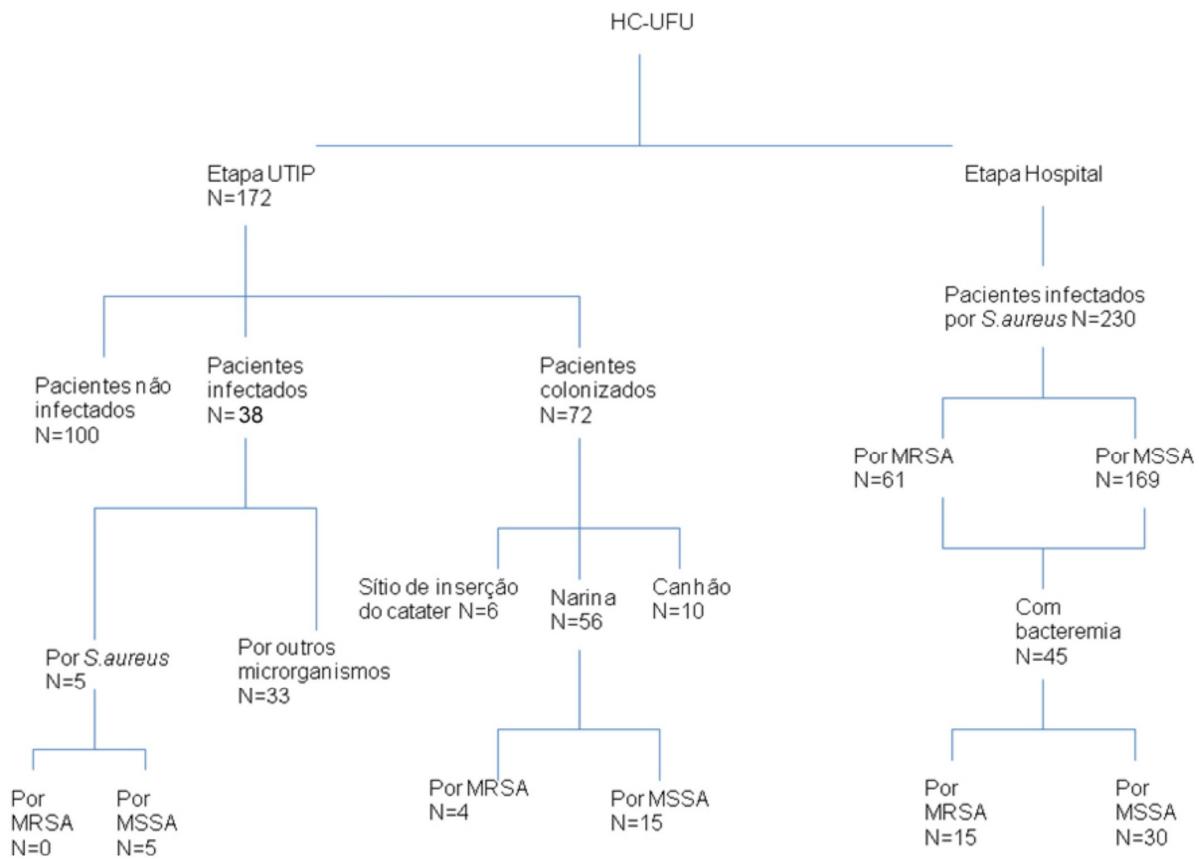
SITUAÇÃO: APROVADO O PROTOCOLO

OBS.: O CEP/UFU LEMBRA QUE QUALQUER MUDANÇA NO PROTOCOLO DEVE SER INFORMADA IMEDIATAMENTE AO CEP PARA FINS DE ANÁLISE E APROVAÇÃO DA MESMA.

Uberlândia, 15 de abril de 2011.

Profa. Dra. Sandra Terezinha de Farias Furtado
 Coordenadora do CEP/UFU

Anexo IV: Organograma da população estudada



Anexo V: Comparação entre as três Unidades de Terapia Intensiva do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia

Variáveis	UTIA ¹	UTIP ²	UTIN ³	TOTAL
Período de Vigilância	Abril/09 a Janeiro/10	Agosto/09 a Agosto/10	Agosto/09 a Agosto/10	Abril/09 a Agosto/10
Número de leitos	15	8	15	38
Pacientes avaliados	333	172	496	1.001
Total de pacientes-dia	6.390	1.425	6.390	14.205
Idade (média±SD ⁴)	49 (±18,4)	5,7 (± 2,2)	-	
Internação (média±SD)	12,68 (±12,9)	8,3 (± 5,7)	12,9 (± 12,2)	11,3
Total IAD				
Dispositivo-dia	3.650	2.959	3.815	10.424
DU ⁵ dispositivo	0,6	2,1	0,6	1,02
Infecções Hospitalares/1000 pacientes-dia	23,0	26,7	24,9	24,2
Infecções Hospitalares/1000 dispositivo-dia	40,3	12,8	41,7	33,0
Pneumonia Associada à ventilação mecânica (PAV)				
Dias de ventilação mecânica (VM)	2.751	928	800	4.479
DU VM	0,4	0,7	0,1	0,4
Pneumonia/1000 ventilação-dia	65,1	17,8	1,3	43,8
Infecção de Corrente Sanguínea(ICS)				
Dias de Cateter Venoso Central(CVC)	3.356	1.139	2.959	7.454
DU CVC	0,5	0,8	0,5	0,7
ICS/1000 Cateter-dia	34,3	13,2	42,2	34,9
Infecção do Trato Urinário (ITU) associada ao cateter urinário				
Dias de Cateter urinário	3.304	892	56	4.252
DU cateter urinário	0,5	0,6	0,01	0,4
ITU/1000 cateter-dia	19,1	7,0	53,6	16,9

1=Unidade de Terapia Intensiva de Adultos, 2=Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica, 3=Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, 4=Desvio Padrão, 5=Densidade de Utilização.

Anexo VI: Microrganismos relacionados ao desenvolvimento de infecções nas Três Unidades de Terapia Intensiva do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia

Microrganismos relacionados a IRAS ⁴	UTIA ¹	UTIP ²	UTIN ³	Total
<i>Pseudomonas</i> sp.	81	4	3	88
<i>Acinetobacter</i> sp.	62	1	2	65
<i>Escherichia coli</i>	12	4	6	22
<i>Klebsiela</i> sp.	37	3	5	45
<i>Staphylococcus aureus</i>	28	6	8	42
<i>Staphylococcus</i> coagulase-negativo	36	4	24	64
<i>Candida</i> sp.	51	3	2	56

1= Unidade de Terapia Intensiva de Adultos, 2= Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica, 3= Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, 4= Infecções Relacionadas à assistência à saúde.

Anexo VII: Trabalhos publicados

Amorim-Finzi MB, Dantas RCC, Porto JP, Ribas RM, Melo GB, Gontijo-Filho PP. Colonização nasal por *S.aureus* como fator de risco de infecção de sítio cirúrgico em cirurgias cardíacas em um hospital universitário brasileiro. **Anais do XVI Congresso Brasileiro de Infectologia**, 18-21 de out.de 2009, p.77, Maceió-AL.

Amorim-Finzi MB, Dantas RCC, Porto JP, Ribas RM, Melo GB, Gontijo Filho PP. Infecção de sítio cirúrgico e colonização nasal por *S. aureus* susceptível ou resistente a oxacilina (MSSA, MRSA) em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca em um hospital universitário mineiro. **25 Congresso Brasileiro de Microbiologia**, 10 de Nov. de 2009, Porto de Galinhas-PE.

Porto JP, Dantas RCC, Gontijo Filho PP, Matoso DC, Ribas RM. Incidência, etiologia e evolução da sepse grave e choque séptico em pacientes internados na UTI de adultos mista. **25 Congresso Brasileiro de Microbiologia**, 10 de Nov. de 2009, Porto de Galinhas-PE.

Porto JP, Dantas RCC, Freitas C, Matoso DC, Almeida AB, Gontijo Filho PP, Ribas RM. Bloodstream infection associated/related to the central venous catheter in mixed ICU of adults from a Brazilian university hospital: Etiology, pathogenesis and risk factors. **Revista Panamericana de Infectología**. V.12, n.2, p. 24-29, abr-jun 2010.

Porto JP, Mantese OC, Arantes A, Gontijo-Filho PP, Ribas RM. Incidência de Infecções de Corrente Sanguínea em UTI Pediátrica de Hospital Universitário Brasileiro. **XII Congresso Brasileiro de Controle de Infecção e Epidemiologia Hospitalar**, 04 de setembro de 2010, Recife/Olinda – PE.

Porto JP, Gontijo Filho PP, Ribas, RM. Vigilância epidemiológica de infecções hospitalares em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica de Hospital Universitário Brasileiro. **Anais do 4º Congresso Mineiro de Infectologia e II Conferência Brasileira de Infectologia Hospitalar**. Belo Horizonte, Abr/2011.

Porto JP, Santos RO, Batistão DWF, Gontijo Filho PP, Ribas, RM. Incidência, uso de antibióticos e outros fatores de risco de infecções por *Staphylococcus aureus* resistente (MRSA) versus susceptível a oxacilina (MSSA) em Hospital Universitário Brasileiro. **Anais do XVII Congresso Brasileiro de Infectologia**. Brasília, Ago/2011.

Porto JP, Mantese OC, Arantes A, Freitas C, Gontijo Filho PP, Ribas RM. Nosocomial Infections in Pediatrics Intensive Care Units of a Developing Country: NHSN Surveillance. **Revista da Sociedade Brasileira De Medicina Tropical** – Aceito para Publicação em 09/12/11.