

Universidade Federal de Minas Gerais
Programa de Pós-Graduação – Saúde da Criança e do Adolescente

**Fatores de risco para infecção da corrente sanguínea
laboratorialmente confirmada e infecção associada a cateter
central em população neonatal**

Viviane Rosado

28 de Fevereiro de 2018

Viviane Rosado

Fatores de risco para infecção da corrente sanguínea laboratorialmente
confirmada e infecção associada a cateter central em população
neonatal

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação
da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas
Gerais, área de concentração Saúde da Criança e do
Adolescente, como requisito parcial para obtenção do grau de
Doutor.

Orientadora: Prof(a) Roberta Maia de Castro Romanelli

Co-orientador: Prof Paulo Augusto Moreira Camargos

Faculdade de Medicina

2018

Universidade Federal de Minas Gerais

Reitor: Prof. Jaime Arturo Ramírez

Vice-Reitora: Prof.a Sandra Regina Goulart Almeida

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof.a Denise Maria Trombert de Oliveira

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof.a Adelina Martha dos Reis

Faculdade de Medicina

Diretor: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Chefe do Departamento de Pediatria: Profa. Maria do Carmo Barros de Melo

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente

Coordenadora Prof.a Ana Cristina Simões e Silva

Sub-Coordenador Prof.a Roberta Maia de Castro Romanelli

Colegiado :

Prof.a Ana Cristina Simões e Silva – Titular

Prof. Leandro Fernandes Malloy Diniz – Suplente

Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira – Titular

Prof.a Benigna Maria de Oliveira – Suplente

Prof.a Helena Maria Gonçalves Becker – Titular

Prof.a Ana Cristina Côrtes Gama – Suplente

Prof. Jorge Andrade Pinto – Titular

Prof.a Luana Caroline dos Santos – Suplente

Prof.a Juliana Gurgel – Titular

Prof.a Ivani Novato Silva – Suplente

Prof.a Roberta Maia de Castro Romanelli – Titular

Prof.a Débora Marques de Miranda – Suplente

Prof. Sérgio Veloso Brant Pinheiro – Titular

Prof.a Eugênia Ribeiro Valadares – Suplente

Arabele Teixeira de Larcerra – Discente Titular

Ariene Silva do Carmo – Discente Suplente

Dedico este trabalho à minha família e à professora
Roberta M.C. Romanelli, que me inspiram e estimulam
para o aprendizado.

AGRADECIMENTOS

À Professora Roberta Romanelli, pelo exemplo profissional, dedicação, disponibilidade, firmeza e paciência para ensinar, que foram decisivas para a realização deste estudo.

Ao Professor Paulo Camargos, pela oportunidade da realização desta conquista, além da disponibilidade, apoio e intervenções essenciais a este trabalho.

Aos meus pais, Newton e Glória e à minha irmã Alessandra pelo apoio incondicional e dedicação ao neto e sobrinho, ao Lorenzo, pelo companheirismo e motivação, e à Márcia e família, pelo carinho sempre.

Aos meus amigos Janita, Guilherme, Karla e Rita pelo incentivo.

Aos enfermeiros da Unidade Neonatal, em especial à Adriana, Paula, Nathalia e Vitorio, pela ajuda na coleta de dados e pela dedicação no cuidado aos pacientes da UTI neonatal.

Aos profissionais e amigos da CCIH e da Unidade Neonatal de Cuidados Progressivos do Hospital das Clínicas da UFMG, que fizeram com que eu acreditasse na possibilidade desta conquista.

A todos os colaboradores não nomeados, que considero essenciais, pelo apoio, ajuda e estímulo.

“Eu sei o preço do sucesso: dedicação, trabalho duro e uma incessante devoção às coisas que você quer ver acontecer.”

Frank Lloyd Wright

RESUMO

Introdução : O uso do cateteres venosos centrais (CVC) está associado a um maior risco de infecção da corrente sanguínea em recém-nascidos. Conhecer os fatores de risco associados à infecção e o que pode influenciar o aumento dessas taxas durante a inserção e a manutenção destes dispositivos pode contribuir para implementação de estratégias que garantem a segurança no cuidado com o paciente internado em unidade neonatal.

Objetivo: Investigar os fatores de risco para ocorrência de infecção da corrente sanguínea laboratorialmente confirmada, em unidade neonatal

Métodos: Este trabalho caracteriza-se como coorte, prospectivo, com pacientes internados em unidade neonatal de um hospital universitário, submetidos ou não a cateterismo venoso central de inserção periférica, no período de maio de 2014 a dezembro de 2016.

Resultados: Foram incluídos 384 recém-nascidos, 192 com e 192 sem cateteres centrais de inserção periférica (PICC). Não houve diferença na incidência de ICSLC entre os recém-nascidos dos dois grupos ($p = 0,99$) na análise multivariada. Aqueles submetidos a procedimentos cirúrgicos tinham 2,8 vezes de maior risco de ICSLC (IC 95% 1.40-5,9, $p = 0,005$), e aqueles que receberam a nutrição parenteral total (NPT) foram 7 vezes de 0,75 mais provável desenvolver ICSLC (IC 95%: 2.8-20,10, $p < 0,001$). Além disso, um escore clínico de zero (sem cirurgia ou nutrição parenteral) apresentou um valor preditivo negativo de 97%, podendo permitir uma tomada de decisão mais ponderada em relação à antibioticoterapia em recém-nascidos. Ao avaliar apenas os 213 pacientes com PICC observou-se que foram 230 dispositivos instalados por punção percutânea, com 3.123 cateteres-dia, sendo que 16 (7,5%) tiveram mais de um PICC. A análise de regressão logística verificou que pacientes que tiveram o PICC em posicionamento periférico na radiografia do segmento onde ele foi inserido tem 2,38 mais chances de ter ICSAC. A cada aumento de um dia do tempo de permanência do PICC, aumenta em 3 por cento a chance de ter infecção. O teste de Hosmer e Lemeshow de ajuste do modelo foi de 0,63. O teste de log rank para comparação das curvas de sobrevivência dos pacientes que retiraram ou não o PICC apresentou p-valor $< 0,001$, indicando que há associação entre a retirada do cateter e a ocorrência de infecção, assim como no modelo de Cox ajustado (Hazard Ratio 18,26 [IC95% 7,98 a 41,76]; $p < 0,001$).

Conclusão: Apesar dos cuidados da equipe assistencial no processo de inserção do PICC, a escolha do local de punção do acesso e melhoria da técnica para que o posicionamento fique central à radiografia e o reforço quanto à verificação diária da necessidade do CVC poderiam contribuir para a redução das taxas de ICSLC. Recomenda-se medidas preventivas, como

alimentação enteral precoce, com o objetivo de reduzir o tempo de permanência do paciente em unidade neonatal. Além disso, ressalta-se que cuidados durante inserção e manutenção de PICC utilizados para procedimentos cirúrgicos e NPT podem diminuir risco de infecção.

ABSTRACT

Introduction: The use of central venous catheter (CVC) is associated with an increased risk of developing bloodstream infection in newborns. Knowing the risk factors associated with the infection and what may influence the increase of these rates during the insertion and maintenance of these devices can contribute to the implementation of strategies that guarantee the safety in the care of patients hospitalized in a neonatal unit.

Objective: To investigate the risk factors for the occurrence of laboratory confirmed bloodstream infection in a neonatal unit

Methods: This is a prospective cohort study with patients hospitalized in a neonatal unit of a university hospital, submitted to peripheral central venous catheterization, or not, from May 2014 to December 2016.

Results: A total of 384 newborns, 192 with and 192 without central peripheral insertion catheters (PICC) were included. There was no difference in the incidence of ICSLC among the neonates of both groups ($p = 0.99$) in the multivariate analysis. Those who underwent surgical procedures had a 2.8-fold higher risk of ICSLC (95% CI 1.40-5.9, $p = 0.005$), and those receiving total parenteral nutrition (TPN) were 7 times 0.75 times more likely develop ICSLC (95% CI: 2.8-20.10, $p < 0.001$). In addition, a clinical score of zero (without surgery or parenteral nutrition) had a negative predictive value of 97%, which may allow more informed decision-making regarding antibiotic therapy in newborns. When evaluating only 213 patients with PICC, it was observed that 230 devices were installed percutaneously with 3,123 day catheters, and 16 (7.5%) had more than one PICC. Logistic regression analysis found that patients who had PICC in the peripheral position on the radiograph of the segment where they were inserted were 2.38 times more likely to have ICSAC. With each increase of one day of the PICC residence time, the infection rate increases by 3 percent. The Hosmer and Lemeshow model fitting test was 0.63. The log rank test for comparison of the survival curves of patients who withdraw PICC or not had a p -value < 0.001 , indicating that there is an association between catheter withdrawal and infection occurrence, as well as in the adjusted Cox model (Hazard Ratio 18.26 [95% CI 7.98 to 41.76], $p < 0.001$).

Conclusion: Despite the care of the care team in the PICC insertion process, the choice of the site of access puncture and improvement of the technique so that the positioning is central to the radiography and the reinforcement of the daily verification of the need of the CVC could contribute to the reduction of ICSLC rates. Preventive measures, such as early enteral feeding, are recommended in order to reduce the patient's stay in the neonatal unit. In addition, adequated

care during insertion and maintenance of PICC used for surgical procedures and NPT may decrease the risk of infection.

SUMÁRIO

| | | |
|--------|---|----|
| 1 | INTRODUÇÃO..... | 12 |
| 2 | ARTIGO DE REVISAO - Jornal de Pediatria 2018; 94 (1):3-14 (Anexo 1)..... | 18 |
| 3 | OBJETIVO | 41 |
| 3.1 | Objetivo geral | 41 |
| 3.2 | Objetivos específicos | 41 |
| 4 | MÉTODOS..... | 42 |
| 4.1 | Artigo Original 1..... | 42 |
| 4.1.1 | Desenho do estudo..... | 42 |
| 4.1.2 | População e local do estudo..... | 42 |
| 4.1.3 | Critérios de Inclusão | 42 |
| 4.1.4 | Critérios de Exclusão..... | 43 |
| 4.1.5 | Tamanho da amostra..... | 43 |
| 4.1.6 | Grupos avaliados | 43 |
| 4.1.7 | Definições..... | 43 |
| 4.1.8 | Desfecho: infecção da corrente sanguínea laboratorialmente confirmada (ICSLC) 43 | |
| 4.1.9 | Indicadores..... | 44 |
| 4.1.10 | Variáveis analisadas | 44 |
| 4.1.11 | Coleta de dados..... | 45 |
| 4.1.12 | Análise estatística | 45 |
| 4.2 | Metodologia para o artigo original 2 | 47 |
| 4.2.1 | População estudada..... | 47 |
| 4.2.2 | Critérios de inclusão | 47 |
| 4.2.3 | Critérios de exclusão | 47 |
| 4.2.4 | Tamanho da amostra..... | 48 |
| 4.2.5 | Evento Infecção da corrente sanguínea associada a cateter | 48 |

| | | |
|-------|------------------------------|-----|
| 4.2.6 | Indicadores..... | 48 |
| 4.2.7 | Variáveis do estudo | 49 |
| 4.3 | Considerações éticas | 49 |
| 5 | RESULTADOS E DISCUSSÃO | 52 |
| 5.1 | Artigo Original 1..... | 52 |
| 5.2 | Artigo Original 2..... | 70 |
| 6 | REFERÊNCIAS | 88 |
| | ANEXO 1 | 94 |
| 6.1 | ANEXO 2 | 104 |
| 6.2 | ANEXO 3 | 109 |
| 6.3 | ANEXO 4 | 111 |

1 INTRODUÇÃO

Recém-nascidos admitidos em unidade de cuidado intensivo neonatal apresentam alto risco de desenvolver infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS), que representam as principais causas de mortalidade nessa população¹.

A infecção é considerada precoce e de provável origem materna quando a evidência diagnóstica (clínica/laboratorial/microbiológica) ocorre nas primeiras 48 horas de vida na presença de fator de risco materno presente ou não detectado para infecção. A infecção ocorre após as primeiras 48 horas de vida é considerada como infecção neonatal tardia, de origem hospitalar, diagnosticada durante a permanência em unidade de assistência neonatal².

A infecção da corrente sanguínea neonatal, apesar dos contínuos avanços no sistema de cuidados intensivos, resulta em aumento de morbidade e custos de saúde¹. Os procedimentos de cuidado com o neonato nestas unidades requerem o uso de dispositivos invasivos e, geralmente, o cateter venoso central (CVC) é o dispositivo invasivo mais comumente utilizado³⁻⁵.

A infecção da corrente sanguínea laboratorialmente confirmada (ICSLC) associada a cateter tem implicações potencialmente negativas durante a hospitalização⁶⁻⁹. A taxa de incidência obtida em estudos recentes conduzidos em população neonatal é bastante variável, a saber, de 0,93 a 18,1 infecções / 1000 CVC-dia⁹⁻¹¹. Os fatores de risco observados apontam que baixo peso ao nascer (RR 2,3; IC95% 1,08-4,89)¹² e maior tempo de permanência do cateter (RR 1,33, IC95% 1,12-1,57)¹³ estão relacionados à maior incidência de ICSLC associada a cateter¹²⁻¹⁶.

No Brasil, o Boletim Informativo da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)¹⁷ reporta uma densidade de incidência de infecção primária de corrente sanguínea em pacientes em uso de cateter venoso central, internados em unidades de terapia intensiva neonatais brasileiras com variação entre zero a 31,4/ 1000 CVC-dia.

Nos Estados Unidos da América (EUA), a mortalidade atribuível a esta infecção da corrente sanguínea geralmente ultrapassa os 10%, podendo chegar a 25% em alguns pacientes de maior risco^{1, 18}. Dados da coorte do *International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC)*,

que inclui 43 países em desenvolvimento, apontam para mortalidade de cerca de 17%³. No Brasil, o estudo Brazilian SCOPE (*Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiological Importance*) encontrou 40% de taxa de mortalidade entre pacientes com infecção da corrente sanguínea (ICS)¹⁹. Uma possível explicação para esta diferença entre países pode residir na etiologia destas infecções²⁰.

Um estudo sobre causas da mortalidade infantil no mundo, no período de 2000 a 2010, observou que as mortes neonatais (nos primeiros 28 dias de vida) atribuíveis à infecção da corrente sanguínea representaram 40% do total de vidas perdidas²¹, por isso são necessárias medidas de vigilância das taxas de infecção, para desenvolver ações de redução dos índices de IRAS. Por meio da análise dos dados epidemiológicos é possível comparar e avaliar o impacto das medidas de prevenção e controle das infecções, além de possibilitar a comparação com outros serviços de saúde com perfis semelhantes²²⁻²³.

Ademais, a despeito da necessidade de diagnóstico e tratamento precisos e imediatos em população neonatal, os critérios de definição de infecção da corrente sanguínea permanecem sem consenso de definição²⁴.

Entretanto, os estudos relacionados aos fatores de risco associados ao uso de CVC são limitados seja pelo reduzido tamanho amostral das populações neonatais estudadas, por coortes pequenas, seja por não incluírem a análise dos fatores de risco, ou ainda por avaliarem apenas ICSLC relacionadas a populações específicas, como, por exemplo, recém-nascidos de muito baixo peso ao nascer^{9-10, 12, 14, 25-26}.

São poucos os estudos sobre taxas de infecção da corrente sanguínea e evolução clínica do paciente neonatal em uso de CVC²⁶⁻²⁷. A avaliação das variáveis relacionadas a inserção de CVC podem trazer melhor compreensão dos fatores de risco para as instituições com mesmo perfil de cuidado. Fatores como a arquitetura das unidades assistenciais, materiais utilizados, práticas de manejo clínico e uso de antimicrobianos, perfil das equipes de saúde e ambientes de cuidado no Brasil são diferentes daqueles encontrados em unidades de atendimento internacionais²⁸.

Considera-se que são necessários dados adicionais, randomizados, longitudinais, para avaliar os riscos relacionados à infecção da corrente sanguínea e à utilização de CVC em neonatos. Intervenções fundamentadas em evidência e avaliações estatísticas dessas complicações podem

contribuir para a redução desse risco e subsidiar o planejamento da indicação e tempo de permanência dos CVC.

A instituição em que se realizou esta pesquisa é um hospital universitário, público e geral que realiza atividades de ensino, pesquisa, assistência e extensão, sendo referência no sistema municipal e estadual de Saúde no atendimento aos pacientes que necessitam de atendimento de média e alta complexidade, como o caso da unidade neonatal. Conta com uma Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) que realiza sistematicamente a vigilância epidemiológica de eventos infecciosos e não infecciosos, de acordo com as normas legais vigentes²⁹. A unidade neonatal que conta com 20 leitos ativos de terapia intensiva e 8 leitos de cuidado intermediário³⁰. A população do estudo foi constituída por todos os recém-nascidos admitidos no período do estudo. Pacientes com inserção de cateteres centrais de inserção periférica (PICC) tiveram registro das informações referentes ao procedimento de inserção feito em formulário próprio (Anexo 3) preenchido pela equipe assistencial e por isso apenas estes cateteres foram incluídos na pesquisa.

Conforme formatação regulamentada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), nesta tese será apresentada revisão da literatura em forma de artigo de revisão publicado no periódico *Jornal de Pediatria*, volume 94, edição 1, Janeiro–Fevereiro 2018, pag 3-14, e os resultados e discussão em forma de um artigo original, submetido para publicação no periódico *Infection Control and Hospital Epidemiology*, outro artigo original a ser submetido no periódico *Jornal de Pediatria*. As referências bibliográficas estão citadas ao final de cada sessão, dispostas em ordem de citação.

Referências

1. Folgori L, Bielicki J, Sharland M. A systematic review of strategies for reporting of neonatal hospital-acquired bloodstream infections. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013;4:4.
2. BRASIL MDS, SANITÁRIA ANDV. Critérios Diagnósticos de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde Neonatologia (Módulo 3). 2013; <http://portal.anvisa.gov.br>. Accessed 25/03/2017, 2015.
3. Trieschmann U, Udink F, Sreeram N. Central venous catheteres in children and neonates - what is important. *Images Paediatr Cardiol.* 2007;9(4):1-8.
4. Neto T, Henriques G, Horta A, Casella PRV. Consensos Nacionais em Neonatologia - Colocação e Manutenção de Cateteres Venosos Centrais no Recém Nascido. *Secção de Neonatologia.* Coimbra: Sociedade Portuguesa de Pediatria; 2004:199-205.
5. Soe A. Central venous catheterisation in newborn infants: Results of an audit. *Infant.* 2007;4(3):172-175.
6. Miller MR, Niedner MF, Huskins WC, et al. Reducing PICU Central Line–Associated Bloodstream Infections: 3-Year Results. *Pediatrics.* November 1, 2011 2011;128(5):e1077-e1083.
7. O'Grady N P, al. e. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections, 2011. *American Journal of Infection Control (AJIC).* 2011;39(4):S1-S34.
8. Brasil SM. Criterios Diagnosticos de Infecções Relacionadas à Saúde Neonatologia. 2013.
9. Yumani DF, van den Dungen FA, van Weissenbruch MM. Incidence and risk factors for catheter-associated bloodstream infections in neonatal intensive care. *Acta Paediatr.* 2013;2013 Jul;102(7):e293-8. doi(2013 Apr 30):10.1111/apa.12256.
10. Geffers C, Gastmeier A, Schwab F, Groneberg K, Ruden H, Gastmeier P. Use of central venous catheter and peripheral venous catheter as risk factors for nosocomial bloodstream infection in very-low-birth-weight infants. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010(10):2010 Apr;2031(2014):2395-2401.
11. Dudeck MA, Horan TC, Peterson KD, et al. National Healthcare Safety Network report, data summary for 2011, device-associated module. *American journal of infection control.* 2013;41(4):286-300.
12. Duarte ED, Pimenta AM, Silva BCNe, Paula CMd. Fatores associados à infecção pelo uso do cateter central de inserção periférica em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal. *Revista da Escola de Enfermagem da USP.* 2013;47:547-554.
13. Sengupta A, Lehmann C, Diener-West M, Perl TM, Milstone AM. Catheter Duration and Risk of CLA-BSI in Neonates With PICCs. *Pediatrics.* April 1, 2010 2010;125(4):648-653.
14. Hsu J-F, Tsai M-H, Huang H-R, Lien R, Chu S-M, Huang C-B. Risk Factors of Catheter-related Bloodstream Infection With Percutaneously Inserted Central Venous Catheters in Very Low Birth Weight Infants: A Center's Experience in Taiwan. *Pediatrics & Neonatology.* 2010;51(6):336-342.

15. Ohki Y, Maruyama K, Harigaya A, Kohno M, Arakawa H. Complications of peripherally inserted central venous catheter in Japanese neonatal intensive care units. *Pediatr Int.* 2013;55(2):185-189.
16. Bellemin K, Voirin N, Bonfils M, et al. Catheter-related infections in neonatal intensive care units: a prospective multicentre surveillance. *BMC Proceedings.* 2011;5(Suppl 6):O7-O7.
17. Saúde BMD, Sanitária ANdV. Boletim de Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde nº 14: Avaliação dos indicadores nacionais das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) e Resistência microbiana do ano de 2015. 2015; <http://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente>. Accessed 27/03/2017, 2017.
18. Romanelli RMC, Anchieta LM, Mourão MVA, et al. e. Infecções relacionadas à assistência a saúde baseada em critérios internacionais, realizada em unidade neonatal de cuidados progressivos de referência de Belo Horizonte, MG. *Rev. Bras. Epidemiol.* 2013;16(1):77;86.
19. Pereira CA, Marra AR, Camargo LF, et al. Nosocomial bloodstream infections in Brazilian pediatric patients: microbiology, epidemiology, and clinical features. *PLoS ONE.* 2013;2013 Jul 4;8(7):e68144. doi(2013):10.1371/journal.pone.0068144.
20. Brasil AndVS. Medidas de prevenção de infecção Relacionada à Assistência à Saúde/ Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2017; <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271855/Medidas+de+Preven%C3%A7%C3%A3o+de+Infec%C3%A7%C3%A3o+Relacionada+%C3%A0+Assist%C3%A2ncia+%C3%A0+Sa%C3%BAde/6b16dab3-6d0c-4399-9d84-141d2e81c809>. Accessed 02/05/2017, 2017.
21. Liu L, Johnson HL, Cousens S, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet.* 2012 Jun 9;379(9832):2151-61. doi(2012 May 11):10.1016/S0140-6736(1012)60560-60561.
22. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Notificação dos Indicadores Nacionais de Infecção em Serviços de Saúde. 2010.
23. Romanelli RMC, Anchieta LM, Mourão MVA, et al. Risk factors and lethality of laboratory-confirmed bloodstream infection caused by non-skin contaminant pathogens in neonates. *Jornal de Pediatria.* 2013;89(2):189-196.
24. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *The Lancet.* 20 april 2017 2017.
25. Barbosa M, Figueiredo V, Wernet M, Pires P. Infecção de corrente sanguínea relacionada ao uso de cateteres venosos centrais em recém-nascidos. *Nursing.* 2009;11(129):82-86.
26. Blanchard AC, Fortin E, Rocher I, et al. Central line-associated bloodstream infection in neonatal intensive care units. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013 Nov;34(11):1167-73. doi(2013 Sep 23):10.1086/673464.
27. Dórea E, Castro TEd, Costa P, Kimura AF, Santos FGd. Práticas de manejo do cateter central de inserção periférica em uma unidade neonatal. *Revista Brasileira de Enfermagem.* 2011;64:997-1002.
28. Greenberg RG, Cochran KM, Smith PB, et al. Effect of Catheter Dwell Time on Risk of Central Line-Associated Bloodstream Infection in Infants. *Pediatrics.* 2015;2015 Dec;136(6):1080-6. doi(2015 Nov 16):10.1542/peds.2015-0573.
29. BRASIL MdS. PORTARIA Nº 2616, DE 12 DE MAIO DE 1998. 28/03/2017 1998.

30. Brasil MdE. Dimensionamento de serviços assistenciais dos Hospitais Universitários Federais Ebsehr. 27/03/2017 2017.

2 ARTIGO DE REVISAO - Jornal de Pediatria 2018; 94 (1):3-14 (Anexo 1)

Fatores de risco para infecção associada a cateteres venosos centrais em população neonatal

Viviane Rosado, MSc; Paulo A Camargos, PhD; Lêni M Anchieta, PhD; Maria C Bouzada, PhD; Wanessa T Clemente, PhD; Roberta M Romanelli, PhD; Gabriela M de Oliveira, Medical Student

Resumo

Objetivo: Revisão sistemática sobre a densidade de incidência e de fatores de risco para infecção associada a cateter venoso central em população neonatal. Fontes dos dados: Usaram-se os bancos de dados Medline, Embase, Cochrane, Bdenf, Scielo e Lilacs, sem restrição de data ou de idioma. Identificaram-se os estudos que analisaram fatores de risco para infecção da corrente sanguínea em recém-nascidos. Síntese dos dados: Foram encontrados 134 artigos conforme os critérios de elegibilidade. Desses, foram selecionados 14 que abordaram fatores de risco para infecção associada a cateter venoso central em neonatos. A infecção da corrente sanguínea associada a cateter continua a mostrar-se como uma importante complicação, conforme demonstram as taxas de incidência relatadas nos estudos incluídos nesta revisão. Os fatores de risco observados apontam que baixo peso ao nascer, prematuridade e maior tempo de permanência do cateter estão relacionados a maior incidência de infecção da corrente sanguínea. Observou-se que taxas de infecção associada a cateter em valores baixos, próximos a zero, já são uma realidade em instituições de saúde de países desenvolvidos, uma vez que usam programas de vigilância e controle de infecção. Conclusão: A infecção da corrente sanguínea associada a cateter ainda apresenta altas taxas de densidade de incidência em países em desenvolvimento. Destaca-se a necessidade de mais estudos longitudinais e a necessidade de melhores estratégias de prevenção dos fatores de risco para a redução de infecção associada a cateter.

Summary

Objective: This was a systematic review of the incidence density and risk factors for central venous catheter-related infections in a neonatal population. Data source: The MEDLINE, Embase, Cochrane, BDENF, SciELO, and LILACS databases were used without date or

language restriction. Studies that analyzed risk factors for bloodstream infections in newborns were identified. Data synthesis: A total of 134 articles were found that met the eligibility criteria. Of these articles, 14 were selected that addressed risk factors for central venous catheter-related infection in neonates. Catheter-related bloodstream infections remain an important complication, as shown by the incidence rates reported in the studies included in this review. The observed risk factors indicate that low birth weight, prematurity, and longer catheter permanence are related to a higher incidence of bloodstream infections. It has been observed that low rates of catheter-related infections, i.e., close to zero, are already a reality in health institutions in developed countries, since they use infection surveillance and control programs. Conclusion: Catheter-related bloodstream infections still show high incidence density rates in developing countries. The authors emphasize the need for further longitudinal studies and the need for better strategies to prevent risk factors, aiming at the reduction of catheter-related infections.

Introdução

Os procedimentos de cuidado com o neonato em unidades de terapia intensiva requerem o uso de tecnologia avançada e dentre os procedimentos invasivos usados nesses pacientes o cateter venoso central (CVC) é um dos mais comuns¹⁻³.

De acordo com o material e calibre, ele pode ser inserido à beira do leito, como é o caso do cateter central de inserção periférica, e permanecer por tempo prolongado para permitir a administração de soluções e medicamentos, coleta de exames, transfusão de hemoderivados e monitoração hemodinâmica³⁻⁴.

Dentre as complicações relacionadas ao seu uso, as infecções se destacam em frequência e potencial de morbimortalidade⁵. Os recém-nascidos (RN), principalmente os pré-termos, apresentam maior risco de infecção e são considerados imunocomprometidos, tendo em vista a imaturidade do seu sistema imunológico⁶. Sua resposta imune é caracterizada pela diminuição da adesão endotelial dos neutrófilos, por baixos níveis de fatores do complemento e pela imaturidade em termos das diferentes subpopulações de linfócitos e células do sistema fagocitário mononuclear^{6,7}.

O uso de dispositivos invasivos implica no comprometimento da barreira física natural da pele, o que propicia a invasão da corrente sanguínea por microrganismos oportunistas. A bacteremia, quando evolui para sepse grave, pode levar a alterações hemodinâmicas e até ao óbito⁸. Os fatores de risco para sepse precoce, definida como aquela que se instala nas primeiras 48 horas de vida, estão relacionados à doença de base e à qualidade do cuidado assistencial prestado. Por sua vez, a sepse tardia, que se instala após as primeiras 48 horas de vida, tem relação com o contato indireto com o ambiente hospitalar contaminado, com baixo peso ao nascer, uso de dispositivos invasivos, como CVC e ventilação mecânica (VM), atraso em iniciar a nutrição enteral, uso de nutrição parenteral por tempo prolongado e complicações da prematuridade, como canal arterial patente e enterocolite necrosante, que pode exigir intervenção cirúrgica^{9,10}.

Conforme o National Health Surveillance Network (NHSN)¹¹, as taxas de infecção da corrente sanguínea associadas a CVC foram entre 0,6/1.000 CVC-dia a 2,5/1.000 CVC-dia. Outros estudos relataram ampla variação nas taxas de infecção, que oscilou de 2 a 49 por 1.000 CVC-dia. Os recém-nascidos com peso < 1.000g apresentam maior risco de mortalidade, com mortalidade atribuível de 4 a 20%¹². No Brasil, a sepse associada à CVC representa um sério problema de saúde para a população neonatal. O Boletim Informativo da Anvisa reporta uma densidade de incidência de infecção primária de corrente sanguínea em pacientes em uso de cateter venoso central internados em unidades de terapia intensiva neonatais brasileiras que varia entre 7,6 a 8,9/1.000 CVC-dia¹³. A taxa de mortalidade neonatal por sepse chega a 68%¹⁴, por isso medidas de vigilância são necessárias para direcionar ações de redução dos índices de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS), pois são capazes de fornecer dados, os quais permitem comparar e avaliar o impacto das medidas de controle, além de possibilitar a comparação com outros serviços de saúde com mesmas características^{8,9}. Um estudo sobre eventos adversos relacionados ao uso de cateteres venosos centrais em unidade neonatal no Rio Grande do Sul observou maior prevalência de obstrução mecânica nos cateteres centrais de inserção periférica ou peripherally inserted central catheter (PICC) e maior prevalência de Infecção Associada a Cateter (IAC) nos cateteres inseridos cirurgicamente, é mais frequente a sepse clínica (16%)¹⁵. Ademais, pesquisas indicam que os microrganismos mais associados à sepse são os gram-positivos, com destaque para o *Staphylococcus* coagulase-negativo^{14,16-19}. Apesar da necessidade de uso do CVC no tratamento em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN), sua remoção oportuna

geralmente está associada a menor incidência de infecção^{20,21}. São poucos os estudos no Brasil sobre a evolução clínica após a remoção do cateter²².

Sabe-se que em países desenvolvidos estratégias baseadas em evidências são adotadas pelas equipes responsáveis pelos programas de prevenção de infecção associada a cateter para pacientes neonatais²³. Em contrapartida, em países em desenvolvimento como o Brasil, além da necessidade de estabelecer tais estratégias, a vigilância epidemiológica sistemática é feita em poucos serviços de saúde¹⁸. Existem falhas estruturais como superlotação, inexistência ou carência de equipe multiprofissional, falta ou uso indevido de suprimentos e equipamentos e uso excessivo de antibióticos²⁴. Por esses motivos são necessários mais estudos baseados em evidências para avaliar os riscos relacionados ao uso de CVC²⁵. O objetivo deste artigo é fazer revisão sistemática sobre de fatores de risco para infecção associada a CVC em população neonatal considerando referências nacionais e internacionais.

Método

A busca dos artigos ocorreu mediante consulta às bases de dados Medline, Embase, Cochrane, Bdenf, Scielo e Lilacs, além de busca de referências citadas nos estudos localizados e, ainda, busca na literatura cinzenta, seguindo os descritores e os critérios de elegibilidade. Apenas não foi considerada busca formal se não houve acesso a alguma das bases de dados. O período de busca iniciou-se de janeiro de 2010 e com última busca em dezembro de 2016, sem limite de data ou língua.

Como descritores usaram-se os termos: *cross infection*, *catheter-related infections*, *catheterization*, *central venous*, *risk factors*, *newborn*, *infant*, obedecendo a seguinte estratégia:

Pubmed: (((("Cross Infection"[Title/Abstract] OR "Infeccion Hospitalaria"[Title/Abstract] OR "Infeccao Hospitalar"[Title/Abstract] OR "Cross Infection"[Title/Abstract] OR "Infeccion Hospitalaria"[Title/Abstract] OR "Infeccao Hospitalar"[Title/Abstract] OR "Catheter-Related Infections"[Title/Abstract] OR "Infecciones Relacionadas con Cateteres"[Title/Abstract] OR "Infeccoes Relacionadas a Cateter"[Title/Abstract])) OR ((("Cross Infection"[Mesh:noexp]) OR "Catheter-Related Infections"[Mesh:noexp]))) AND (((("Catheterization, Central Venous"[Title/Abstract] OR "Cateterismo Venoso Central"[Title/Abstract] OR "Cateterismo Venoso Central"[Title/Abstract] OR "Central Venous Catheters"[Title/Abstract] OR "Cateteres Venosos Centrales"[Title/Abstract] OR

“Cateteres Venosos Centrais”[Title/Abstract])) OR ((“Catheterization, Central Venous”[Mesh:noexp]) OR “Central Venous Catheters”[Mesh:noexp]))

BVS: (w:(tw:((((“Cross Infection” OR “Infección Hospitalaria” OR “Infecção Hospitalar” OR “Cross Infection” OR “Infección Hospitalaria” OR “Infecção Hospitalar” OR “Catheter-Related Infections” OR “Infecciones Relacionadas con Catéteres” OR “Infecções Relacionadas a Cateter”) AND (“Catheterization, Central Venous” OR “Cateterismo Venoso Central” OR “Cateterismo Venoso Central” OR “Central Venous Catheters” OR “Catéteres Venosos Centrales” OR “Cateteres Venosos Centrais”)) AND (“Risk Factors” OR “Factores de Riesgo” OR “Fatores de Risco”)) AND (instance:”regional”) AND (limit:(“newborn” OR “infant”) AND la:(“en” OR “es” OR “pt”) AND year_cluster:(“2013” OR “2011” OR “2012” OR “2014” OR “2010” OR “2015”))) AND (instance:”regional”))

Os artigos incluídos na revisão foram verificados por dois avaliadores independentes e atenderam aos seguintes critérios: a) ser publicado até dezembro de 2016 em qualquer periódico nacional ou internacional e outros da literatura médica especializada; b) estar disponíveis em qualquer idioma; c) abordar fatores de risco associados a infecção da corrente sanguínea, comparar grupo de recém-nascidos com e sem cateter venoso central; d) apresentar delineamento de pesquisa clínica de estudo original com delineamento caso-controle ou coorte.

Para seleção das publicações, avaliaram-se inicialmente o título e o resumo, de modo a confirmar se contemplavam a questão de pesquisa e se atendiam aos critérios de inclusão previamente estabelecidos. Posteriormente, seguiu-se a avaliação dos Métodos e Resultados e Discussão.

A pergunta de pesquisa foi definida por: “Em recém-nascidos admitidos em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, quais os fatores de risco identificados para ocorrência do desfecho infecção de corrente sanguínea associada a CVC laboratorialmente confirmada?”

Usou-se a estratégia Picos^{26,27}, constituída pelos componentes:

População: recém-nascidos admitidos em Unidade Neonatal

Intervenção (ou exposição): fatores de risco

Comparação (definida como uma intervenção padrão, a intervenção mais usada ou nenhuma intervenção): sem fatores de risco

Desfecho (O, *outcome*, do inglês): infecção da corrente sanguínea associada a CVC;

Tipo de estudo (S, *study type*, do inglês): estudos coorte e caso controle.

Como critérios de exclusão, foram retirados estudos que não abordavam neonatos, que não tinham como desfecho a ICSAC e que não abordavam fatores de risco de ICSAC.

Para extração dos dados, a busca e análise na íntegra dos artigos pré-selecionados foram feitas por dois pesquisadores independentes. A análise dos dados foi feita por avaliação qualitativa dos estudos. O método para avaliação do estudo foi o *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (Strobe) e a força da evidência da dos achados avaliados conforme o sistema *Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation* (Grade)²⁸, conforme exposto na tabela 1.

Tabela 1. Avaliação qualitativa dos estudos conforme o sistemaGrade

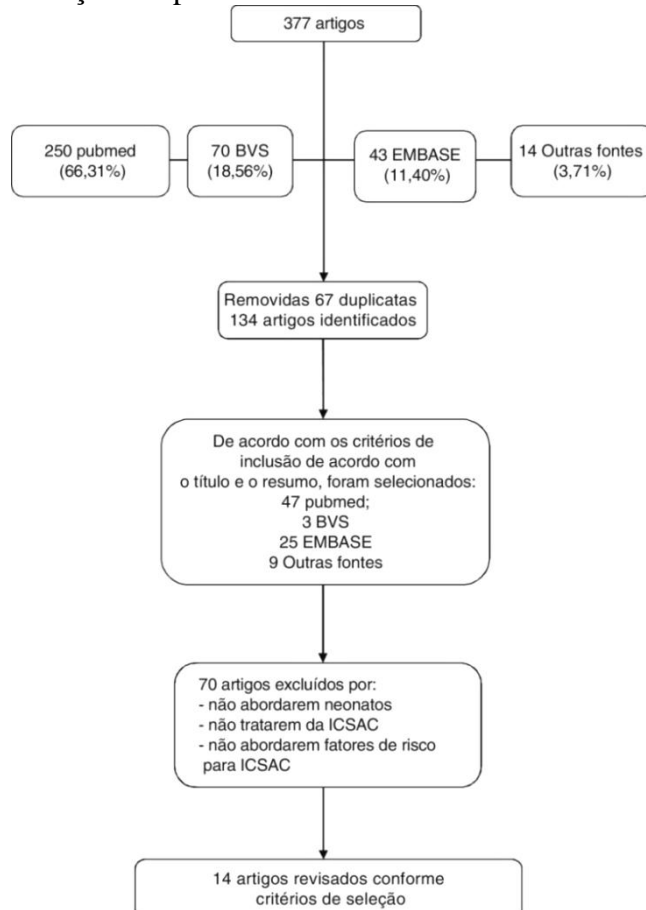
| ID | Autor | Limitações metodológicas | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Viés publicação | Consequência |
|------------|--------------------|---------------------------------|-----------------------|---------------------------|-------------------|------------------------|---------------------|
| E1 | Hruszkewycz et al. | Moderado | Elevada | Baixa | Elevada | Baixo | +1 |
| E2 | Sengupta et al. | Moderado | Baixa | Baixa | Baixa | Baixo | -2 |
| E3 | Jen-Fu Hsu et al. | Moderado | Moderada | Baixa | Moderada | Baixo | -1 |
| E4 | Ohki et al. | Moderado | Baixa | Baixa | Baixa | Baixo | -2 |
| E5 | Milstone et al. | Moderado | Baixa | Baixa | Baixa | Baixo | -2 |
| E6 | Greenberg et al. | Moderado | Moderada | Baixa | Moderada | Baixo | -1 |
| E7 | Yumani et al. | Moderado | Baixa | Baixa | Baixa | Baixo | -2 |
| E8 | Duarte et al. | Moderado | Baixa | Baixa | Baixa | Moderado | -1 |
| E9 | Barbosa et al. | Moderado | Elevada | Baixa | Elevada | Moderado | +1 |
| E10 | Shalabi et al. | Moderado | Moderada | Baixa | Moderada | Baixo | -1 |
| E11 | Bellemin et al. | Moderado | Baixa | Baixa | Baixa | Baixo | -2 |
| E12 | Costa et al. | Moderado | Baixa | Baixa | Baixa | Moderada | -1 |
| E13 | Geffers et al. | Moderado | Baixa | Baixa | Baixa | Baixo | -2 |
| E14 | Padula et al. | Moderado | Moderada | Baixa | Moderada | Baixo | - |

Resultados

A partir da base de dados PubMed foram identificados 250 artigos, dois quais 77 preencheram os critérios de inclusão. A busca na base de dados Biblioteca Virtual de Saúde totalizou 70 referências, porém 67 das que alcançaram os critérios de inclusão foram as mesmas encontradas na base PubMed. Por meio da Embase foram localizados 43 artigos, 25 deles selecionados. Outros 14 artigos foram encontrados em referências citadas nos artigos localizados nas bases de dados acima ou através de busca na Internet seguindo os mesmos descritores e adotando-se idênticos critérios de elegibilidade.

Preencheram os critérios de elegibilidade 134 artigos. Entre eles, foram selecionados aqueles que abordaram fatores de risco para o desfecho pré-definido, ou seja, infecção associada a CVC em recém-nascidos; no fim 14 artigos foram incluídos nesta revisão sistemática, conforme demonstrado no fluxograma da figura 1.

Fluxograma 1: Diagrama da pesquisa bibliográfica de estudos sobre fatores de risco para Infecção em pacientes com CVC



Desses, 11 representaram estudos feitos na Europa, América do Norte, Ásia e três na América do Sul; não foram encontrados artigos conduzidos em outros países da América Latina. A tabela 2 apresenta a identificação dos estudos, seu delineamento, sua população incluída, seus desfechos analisados e resultados.

Tabela 2: Fatores de risco para infecção associada a cateteres venosos centrais (CVC) em população neonatal

| ID | Autor/País | Características do delineamento | População incluída no estudo/tempo de seguimento | Objetivo | Resultados |
|----|---|------------------------------------|--|--|--|
| E1 | Hruszkewycz et al./EUA | Caso-controle | 263 neonatos 1989 | Avaliar a incidência e espectro de complicações associadas com a colocação de cateter venoso central (CVC) em neonato gravemente doente | Cinco bebês (29%) desenvolveram seis episódios de infecção da corrente sanguínea. Recém-nascidos com infecção CVC-associada eram de idade gestacional menor (24 semanas <i>versus</i> 32 semanas, $p = 0,04$) e menor peso de nascimento (580g contra 1,285 g, $p = 0,02$). A taxa global de infecção da corrente sanguínea foi de um episódio por 100 dias de uso do cateter |
| E2 | Sengupta, Lehmann, Diener-West, Perl, Milstone/EUA | Coorte retrospectivo | 683 neonatos 2006 a 2008 | Determinar fatores de risco de ICSAC ao longo da duração do PICC em recém-nascidos de alto risco | O tempo de permanência do cateter é fator de risco para ICSAC (IRR: 1,33 [95% CI: 1,12–1,57]). Observou-se aumento diário significativa no risco de ICSAC após 35 dias |
| E3 | Jen-Fu Hsu, Ming-Horng Tsai, Hsuan-Rong Huang, Reyin Lien, Shih-Ming Chu, Chung-Bin Huang Risk/Taiwan | Coorte retrospectivo | 275 neonatos 2005 -2006 | Verificar o risco de infecção e outras complicações associadas ao PICC em neonatos de muito baixo peso ao nascer. | Fatores de risco significativos de ICSAC: cateteres inseridos em femoral (aumento do risco de ICSAC em comparação com cateteres não femorais: OR 1,76; IC de 95%, 1,01-3,07, $p = 0,045$) e um maior tempo de permanência de PICC RR 4,66, IC 95% 1,93-11.28; $p < 0,001$) |
| E4 | Ohki, Maruyama, Harigaya, Kohno, Arakawa/Japão | Coorte prospectivo multicêntrico | 946 neonatos/19 UTIN 2005 a 2007 | Investigar a incidência e fatores de risco de complicações relacionadas ao PICC, utilizando um inquérito multicêntrico | Análise de regressão logística múltipla mostrou que maior tempo de permanência do cateter (OR, 1,35; IC 95%: 1,14-1,60, $p=0,0005$) contribuiu de forma independente para complicações gerais. |
| E5 | Milstone, Reich, Advani et al./EUA | Coorte retrospectivo multicêntrico | 3.967 neonates/ 9 UTIN 2005 a 2009 | Determinar a associação do risco de infecções da corrente sanguínea associadas a CVC ao longo do tempo de permanência de cateteres centrais de inserção periférica (PICCs) em recém-nascidos de alto risco | PICCs com um tempo de permanência de 8 a 13 dias, de 14 a 22 dias e ≥ 23 dias cada um tiveram um aumento do risco de infecção em comparação com PICCs com ≤ 7 dias ($p < 0,05$). Houve um aumento do risco de ICSAC em neonatos com PICCs (razão da taxa de incidência ajustada 2,04, 1,12-3,71). |
| E6 | Greenberg RG et al./EUA ³⁴ | Coorte retrospectivo multicêntrico | 13. 327 neonatos /141 UTIN 2011 a 2013 | Testar a hipótese de que maior tempo de permanência de CVC esta associada a maior incidência de ICSAC | Idade gestacional média foi de 29 semanas (intervalo interquartil 26-33). A incidência de ICSAC foi de 0,93 por 1.000 CVC-dia. O maior tempo de permanência não foi associado com aumento do risco de ICSAC para PICC. Para cateteres de longa permanência, a incidência de infecção foi significativamente maior nas semanas 7 (HR 4,0; IC95% 1,1-15, $p < 0,004$) e semana 9 (HR 4,7 (1,1-20 $p < 0,00,3$) em comparação com a semana 1. |
| E7 | Yumani, van den Dungen, van Weissenbruch/Holanda ³⁵ | Coorte retrospectivo | 196 neonatos 2007 | Determinar a incidência e potenciais fatores de risco para infecções da corrente sanguínea associadas ao cateter em recém-nascidos | 18,1 infecções / 1.000 CVC-dia (IC95% 13,7-23,8) de acordo com critérios ajustados usados pelo CDC antes de 2008. Cateteres umbilicais tiveram uma taxa de infecção maior do que |

| ID | Autor/País | Características do delineamento | População incluída no estudo/tempo de seguimento | Objetivo | Resultados |
|-----|---|---------------------------------|--|--|---|
| | | | | | cateteres centrais não umbilicais (razão da taxa de 2,4, IC 95% 1,2-4, p < 0,0009) e se deixados por mais de 5 dias observou-se aumento da taxa de infecção (p < 0,05). |
| E8 | Duarte, Pimenta, Silva e Paula / Brasil ³⁶ | Coorte prospectivo | 233 RN 2010 | Analisar os fatores associados à infecção pelo uso do cateter central de inserção periférica em recém-nascidos internados em unidade de terapia intensiva | Fatores associados à retirada por suspeita de infecção após ajuste multivariado foram peso inferior a 2.500 gramas na inserção (RR 1,99; IC95% 1,06-3,73; p = 0,031), reparo (RR 2,3; IC95% 1,08-4,89; p = 0,030); e tempo de uso do cateter (RR 1,04; IC95% 1,02-1,06, p < 0,0000). |
| E9 | Barbosa, MH et al. / Brasil ³⁷ | Coorte retrospectivo | 18 neonatos 2005 | Analisar os fatores de risco associados à ocorrência de infecções de corrente sanguínea (ICS) relacionadas ao uso de cateteres intravenosos centrais em recém-nascidos (RN) internados em uma unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN) | O baixo peso, a prematuridade e o uso de NPT podem ter influenciado a ocorrência de infecção. |
| E10 | Shalabi et al. / Canadá | Coorte prospectivo | 7919 / 29 UTIN 2010 a 2013 | Comparar as taxas de ICSAC em lactentes pré-termo nascidos com < 30 semanas de gestação que receberam um PICC versus cateter venoso umbilical imediatamente após o nascimento como acesso venoso primário. | Não houve diferença significativa nos lactentes com ICSAC/1.000 CVC dia entre os grupos avaliados, apesar de menores taxas de sepse tardia no grupo de lactentes que receberam apenas Um cateter umbilical Houve aumento nos episódios de sepse tardia /1.000CVC-dia no grupo com PICC comparado aos neonatos que tinham cateter umbilical e PICC (RR 1,73, IC95% 1,15-2,60; p<0,001) |
| E11 | Bellemin et al. / França | Coorte retrospectivo | 1111 / 3 UTIN 2007 a 2011 | Avaliar incidência e fatores de risco para ICSAC | A DI foi 16 / 1.000 CVC-dia (IC 95% 14,0-18,2); 6,5 (IC 95% 4,3-9,3) para CVC umbilical e 20,2 (IC 95% 17,5-23,1) para outros CVC. O tempo mediano para ICSAC foi de oito dias. Em análise multivariada, peso de nascimento ≤ 750g (HR 6,3, IC 95% 1,0-38,1) e emulsão lipídica intravenosa (HR 2,3, IC 95% 1,3-3,9) foram significativamente associados à ICSAC para CVC umbilical. Resultados semelhantes foram observados para outros CVC. |
| E12 | Costa P et al. / Brasil | Coorte prospectivo | 383 2010 a 2012 | Identificar os fatores de risco para infecção de corrente sanguínea associada ao PICC em neonatos | Em análise bivariada menores médias de peso e idade gestacional corrigida e maior tempo de permanência do cateter estiveram associados à ocorrência ICSAC. Em análise multivariada Idade gestacional corrigida (RR 1,12, IC95% 1,061-1,186; p < 0,002) transtorno transitório do metabolismo (RR 3,02 IC95% 1,72-5,05; p < 0,000) apneia (RR 2,38 IC95% 1,10-4,56; p < 0,016) e cateter de duas vias e poliuretano (RR 3,70, IC95% 2,0-6,9; p < 0,0000 foram associados a ICSAC |

| ID | Autor/País | Características do delineamento | População incluída no estudo/tempo de seguimento | Objetivo | Resultados |
|-----|--|--|--|--|---|
| E13 | Geffers, Schwab, Ruden, Gastmeier/Alemanha ⁴¹ | Gastmeier, Groneberg, Coorte prospectivo multicêntrico | 2.126 neonatos/22 UTIN 2010 | Descrever a relação entre o uso de CVC e periféricos e o risco de ICS laboratorialmente confirmada para recém-nascidos com peso ao nascer inferior a 1.500 g | A densidade de incidência para ICS foi de 3,3/ 1.000 pacientes-dia. O uso de cateter venoso central (HR, 6,2, IC95% 3,83-9,97; p < 0,001) foi um dos fatores significativos independentes para ICS |
| E14 | Padula et al./EUA ⁴² | Coorte prospectivo | 409 neonatos 2006 a 2009 | Determinar os sinais clínicos e fatores de risco associados com a ICS confirmada laboratorialmente entre pacientes avaliados para sepse tardia em uma UTIN terciária | Uso de contraste enteral dentro das últimas 48 horas foi o fator mais significativo de risco para ICS laboratorialmente confirmada [odds ratio: 9,58 (IC 95% 2,03-45,19)] seguido pela presença de um cateter venoso central. |

CDC, Centers for Disease Control and Prevention; ICSAC, infecção da corrente sanguínea associada a cateteres; ICS, infecção da corrente sanguínea; ID, identificador; PICC, cateter epicutâneo (*peripherally inserted central catheter*); UTIN, unidade de terapia intensiva neonatal.

O estudo E1 foi conduzido em um hospital universitário para avaliar a incidência e as complicações associadas aos CVC inseridos em neonatos de UTIN. Em seus resultados somente 13 (4,9%) de 263 neonatos apresentaram infecção, cinco delas infecção da corrente sanguínea associada a cateter (ICSAC). Os fatores de risco para ICSAC encontrados foram idade gestacional ($p = 0,04$) e baixo peso ao nascer ($p = 0,02$). A taxa de infecção foi calculada com denominador de 100 pacientes-dia, diferentemente do preconizado pelo *National Healthcare Safety Network* (NHSN) do *Centers of Disease and Control* (CDC), que é de 1.000 CVC-dia. Como 29% dos CVC inseridos estiveram associados a sepse, o estudo demonstra que o uso do cateter requer extrema cautela e preparo da equipe assistencial para diminuir o risco de infecção²⁹.

O aumento do risco diário de ICSAC após 35 dias de inserção de PICC em uma UTIN foi registrado no estudo de coorte retrospectivo E2. Usou-se modelo estatístico que permitiu avaliar mudanças potenciais no fator de risco para ICSAC ao longo do tempo. A taxa de infecção (2/1.000 CVC-dia) baseou-se em critérios NHSN e a amostra de 683 neonatos é uma das maiores encontradas para avaliar o tempo de permanência do PICC em neonatos de UTIN³⁰.

Outra coorte retrospectiva (E3) com 275 neonatos apresentou como complicação mais comum relacionada ao cateter a ICSAC (incidência: 8,3/1.000 CVC-dia). Como fatores de risco encontraram o local de inserção do cateter ser em femoral (aumento do risco de ICSAC em comparação com cateteres não femorais: 1,76; IC de 95%, 1,01-3,07, $p = 0,045$) e um maior tempo de permanência de PICC ($p < 0,001$)³¹.

O estudo multicêntrico E4, feito no Japão, encontrou o tempo de permanência do PICC como fator de risco para ICS relacionada a cateter (OR 1,35; IC 95% 1,14 – 1,60, $p = 0,005$). O estudo apresenta a incidência de ICS relacionada a cateter de 1,6/1.000 CVC-dia, a maioria dos PICC permaneceu por no máximo duas semanas. As taxas de infecção foram comparadas quando cateter foi inserido com a máxima barreira de precaução (MBP), precauções padrão ou nenhuma precaução específica, mas não encontrou diferença estatística significativa.³². Entretanto, um estudo multicêntrico retrospectivo americano (E5), com período de seis anos de avaliação e amostra de 3.967 neonatos, que seguiu os critérios de diagnóstico preconizados pelo NHSN, observou que a permanência de PICC por mais de duas semanas tem mais risco para infecção do que aqueles com menos de duas semanas de permanência ($p < 0,0005$)³¹.

Outro estudo multicêntrico retrospectivo (E6), com 13.327 neonatos de 141 UTIN, registrou uma incidência de ICSAC de 0,93 por 1.000 CVC-dia. A idade gestacional média foi de 29 semanas (intervalo interquartil 26-33). O maior tempo de permanência do PICC não foi associado com aumento do risco para de ICSAC. Para cateteres de longa permanência, a incidência de infecção foi significativamente maior nas semanas sete e nove em comparação com a primeira semana após a inserção³⁴.

O estudo E7, conduzido em um hospital universitário da Holanda, usou amostra de 196 neonatos para determinar a incidência e os potenciais fatores de risco para ICSAC em recém-nascidos. Foram verificadas 18,1 infecções/1.000 CVC-dia (IC 95% 13,7-23,8) de acordo com critérios de diagnóstico usados pelo CDC antes de 2008. Cateteres umbilicais tiveram uma taxa de infecção maior do que cateteres centrais não umbilicais (razão da taxa de 2,4, IC 95% 1,2-4,9) e se deixados por mais de cinco dias observou-se aumento da taxa de infecção ($p < 0,05$)³⁵.

No Brasil, o estudo E8 recrutou amostra de 233 neonatos e observou, após ajuste multivariado, os seguintes fatores associados à retirada do CVC por suspeita de infecção: peso inferior a 2.500 gramas no momento da inserção, reparo e tempo de permanência do cateter³⁶. E o estudo E11, coorte retrospectivo com 18 neonatos, verificou o baixo peso, a prematuridade e o uso de nutrição parenteral como fatores que podem ter influenciado a ocorrência de infecção³⁷.

O estudo E10 apresenta uma comparação das taxas de ICSAC em lactentes pré-termo nascidos com menos de 30 semanas de gestação que tiveram um PICC instalado *versus* cateter venoso umbilical imediatamente após o nascimento como acesso venoso primário. Os lactentes que receberam um PICC no primeiro dia após o nascimento foram combinados com dois grupos adicionais de lactentes (aqueles que receberam um cateter umbilical no dia 1 e aqueles que tiveram esse cateter alterado para um PICC após quatro dias ou mais). Verificou-se que não houve diferença significativa nos lactentes com ICSAC/1.000 CVC-dia entre os grupos avaliados, apesar de menores taxas de sepse tardia no grupo de lactentes que receberam apenas um cateter umbilical³⁸.

O estudo E11 avaliou a densidade de incidência e os fatores de risco para ICSAC. A densidade de incidência foi 16/1.000 CVC-dia (IC 95% 14,0-18,2): 6,5 (IC 95% 4,3-9,3) para CVC umbilical e 20,2 (IC 95% 17,5-23,1) para outros CVC. O tempo mediano para ICSAC foi de

oito dias. Após análise multivariada, peso de nascimento $\leq 750\text{g}$ (HR 6,3, IC 95% 1,0-38,1) e emulsão lipídica intravenosa (HR 2,3, IC 95% 1,3-3,9) foram significativamente associados à ICSAC para CVC umbilical. Resultados semelhantes foram observados para outros CVC³⁹.

No estudo E12, a análise multivariada revelou que a idade gestacional corrigida (RR 1,12, IC95% 1,061-1,186; $p < 0,002$), o transtorno transitório do metabolismo (RR 3,02 IC95% 1,72-5,05; $p < 0,000$), apneia (RR 2,38 IC95% 1,10-4,56; $p < 0,016$) e cateter de duas vias e poliuretano (RR 3,70, IC95% 2,0-6,9; $p < 0,0000$) foram fatores de risco associados a ICSAC. O estudo considerou apenas os cateteres PICC para a análise dos dados, em neonatos de uma instituição brasileira⁴⁰.

O estudo E13, um coorte prospectivo multicêntrico com 2.126 neonatos de 22 UTIN na Alemanha, descreveu a relação entre o uso de CVC e cateteres periféricos e o risco de ICS laboratorialmente confirmada para recém-nascidos com peso ao nascer inferior a 1.500 g. A densidade de incidência para ICS foi de 3,3/1.000 pacientes-dia. A análise multivariada identificou os seguintes fatores significativos de risco independente para ICS: menor peso ao nascer (*Hazard Ratio* [HR], 1,1-2,2), parto vaginal (HR, 1,5), uso de cateter venoso central (HR, 6,2) ou uso de cateter venoso periférico (HR, 6,0) dentro de dois dias antes de desenvolver ICS e características individuais (RH, 0,0-4,6). Após o ajuste para outros fatores de risco, uso de cateter venoso periférico e uso de CVC foram significativamente relacionados a ocorrência de ICS em recém-nascidos de muito baixo peso⁴¹.

Ainda nos EUA, estudo de coorte retrospectiva (E14) com 196 neonatos verificou que o uso de contraste enteral dentro de 48 horas da ocorrência de infecção foi o fator mais significativo de risco para ICS laboratorialmente confirmada [*odds ratio* [OR], 9,58 (IC 95%, 2,03-45,19)] seguido pela presença de um cateter venoso central⁴².

Dessa forma, a ICSAC continua a mostrar-se como uma importante complicação, conforme demonstram as incidências dessa infecção nos estudos apresentados, variam de 0,93 a 18,1 infecções/1.000 CVC-dia. Os fatores de risco observados apontam que o baixo peso ao nascer, a prematuridade e o maior tempo de permanência do cateter estão relacionados à maior incidência de ICSAC.

Discussão

Os estudos E1, E2 e E3 demonstram que o cateter venoso central é um dispositivo importante no tratamento do neonato em UTI. Também não divergem quanto à importância da prevenção e identificação de fatores de risco associados a cateteres centrais²⁹⁻³¹, a infecção se encontra dentre as principais complicações associadas ao uso de dispositivos invasivos em UTIN e pode estar associada de forma independente com um risco aumentado de óbito^{22,43}.

O tamanho da amostra relativamente pequeno, obtida em pesquisas feitas em uma única UTIN, pode tornar difícil a extrapolação dos resultados para outras instituições^{29,31,35-37}. Além disso, os critérios de definição de ICSAC não seguiram os parâmetros NHSN^{25,30,35,36}.

Observaram-se diferenças entre as análises feitas, desde avaliações de frequência absoluta e relativa até a aplicação de modelos estatísticos que permitiram detectar possíveis diferenças entre os fatores estudados e a precisão da estimativa dos dados. Os estudos multicêntricos puderam avaliar de forma mais avançada as estimativas de risco, devido à grande amostra da população. Entretanto, como é sabidamente reconhecido, o caráter retrospectivo de alguns estudos pode ser uma desvantagem.

A idade gestacional e o baixo peso ao nascer foram fatores associados à ICSAC em um estudo caso-controle nos EUA (E1), entretanto foram avaliados apenas seis episódios de SAC em cinco neonatos²⁹.

O tempo de permanência do cateter foi o principal fator de risco para a infecção associada a cateter, identificado em cinco dos estudos encontrados nesta revisão (E2, E3, E5, E6, E7). Em instituições americanas, europeias e asiáticas, estudos de coorte retrospectivos destacam o tempo de permanência do PICC em neonatos como fator de risco para ICSAC^{30,31,33,35}. No Japão (E4), foi identificado que o maior tempo de permanência (OR, 1,35; IC 95%: 1,14-1,60, para cada semana, $p = 0,0005$) contribuiu de forma independente para complicações gerais³².

Um estudo recente (E6) encontrou uma média do tempo de permanência para PICC de 11 dias, menor do que a média para os cateteres de longa permanência 25 dias ($p = 0,001$). A grande amostra do estudo e o caráter multicêntrico são vantajosos, entretanto é um estudo retrospectivo. Dificilmente consegue-se comparar este estudo com instituições de países em

desenvolvimento, que têm características muito diversas daquelas americanas, em que 66 (47%) das 141 UTIN relataram uma incidência de ICSAC igual a zero⁴⁴. No Brasil, um estudo prospectivo observacional conduzido entre 2011 a 2014 comparou dois períodos com diferentes esquemas empíricos para tratamento da sepse neonatal tardia e encontrou uma densidade de ICS de 17,29/1.000 CVC-dia⁴⁵. Mesmo tratando-se de um estudo (E6) em que todas as instituições participantes já tinham implantado a iniciativa de melhoria da qualidade em cuidados com PICC, alguns fatores mantiveram-se imutáveis (arquitetura da unidade e ambiente de cuidado) ou não foram avaliados (antibioticoterapia), sugeriu que se faz necessária a avaliação dos componentes do pacote de manutenção e outros fatores têm o maior impacto na prevenção de infecções. Este estudo (E6) indica que os clínicos devem concentrar os seus esforços para reduzir ICSAC em cuidados com manutenção de linhas de infusão e remoção oportuna de linha central quando o CVC não é mais necessário³⁴.

O uso de contraste enteral dentro das 48 horas anteriores à sepse, a presença de CVC (E14), a presença de dois cateteres (E10), o peso menor ou igual a 750g e a emulsão lipídica intravenosa (E11) foram fatores de risco estatisticamente significativos para ICSAC. Entretanto, devido às particularidades da população estudada, os resultados podem não ser generalizados para outras instituições. Por outro lado, esses resultados confirmam que apneia e hipotensão podem ser sinais clínicos úteis para direcionar a conduta de investigação de sepse e além disso o uso de contraste merece investigação mais aprofundada como fator de risco para ICSAC⁴².

No Brasil, a prematuridade, peso ao nascer até 1.500 gramas, foi fator associado à suspeita de infecção associada a CVC em dois estudos (E8,E9), entretanto um deles usou apenas sinais clínicos para determinar o diagnóstico de infecção(36) e no outro os dados foram apenas analisados segundo frequência absoluta e relativa, além de apresentar uma amostra de apenas 18 recém-nascidos, o que pode conduzir a viés de interpretação³⁷.

Há ausência de informações sobre práticas durante a assistência ao paciente, como uso de nutrição parenteral, procedimentos cirúrgicos, tipo de cateter implantado e outros fatores de risco com potencial de confusão. A literatura indica que a fragilidade da pele, a necessidade da linha de infusão por longos períodos, a inserção feita com uso limitado de barreiras estéreis, o local da colocação da linha de infusão, a substituição por meio de um fio-guia, a contaminação do *hub* do cateter, a permanência do cateter por mais de sete dias, além de operadores inexperientes e mal qualificados, estão entre os fatores de risco significativos para infecção da

corrente sanguínea associada a cateter em estudos com população neonatal^{19,30,41}. Estudos demonstraram que a neutropenia, a prematuridade, o número reduzido de enfermeiros em relação a pacientes, o uso de nutrição parenteral total, falhas durante os cuidados com o cateter (por exemplo, a manipulação excessiva), deficiências nas medidas de desinfecção das conexões durante manipulações também são relatados em estudos com essa população^{33,46,47}.

Observa-se que taxas de infecção associada a cateter em valores baixos, próximos a zero, já são uma realidade em instituições de saúde de países desenvolvidos, uma vez que usam programas de vigilância e controle de infecção. Quando há monitoramento constante da adesão das equipes, por meio de auditorias instituídas de forma regular sobre o procedimento de inserção, durante a manutenção do cateter e sobre a higiene das mãos, as taxas podem manter-se constantemente baixas⁴⁸.

A força da evidência científica dos achados de acordo com o sistema Grade²⁸ aponta que a ausência de alocação aleatória (randomização) em ensaios clínicos indica forte possibilidade de viés, é atribuído nível de evidência inicialmente inferior. Estudos observacionais, como os encontrados no estudo, são considerados com alto viés. Mas o sistema Grade também avalia a medida de efeito, como o Risco Relativo (RR) ou *odds ratio* (OR) como fator para incrementar a qualidade da evidência, uma vez que é possível obter tamanho de efeito mais elevado em estudos observacionais, mesmo na presença de fatores de confusão. Na presente revisão, o fator de risco com maior magnitude de efeito foi o uso de contraste no CVC, com risco nove vezes maior (E14), peso de nascimento ≤ 750 g com risco de infecção seis vezes maior (E11), ao passo que maior tempo de permanência (E3 e E6), tipo de CVC como o de poliuretano e de duas vias (E12) e CVC umbilical por mais de cinco dias (E7) apresentaram risco duas a três vezes maior de ICSAC. Além disso, reparo do CVC (E8) e uso de solução lipídica (E11) chegaram a apresentar duas vezes maior risco para ICSAC.

Os dois estudos (E1 e E9) com maior nível de evidência a favor mas que pode ser considerada fraca (gradação “+1”) de acordo com o Grade avaliaram como fator de risco a idade gestacional, o peso ao nascimento e o uso de nutrição parenteral. No entanto, não apresentaram as medidas de efeitos para adequada análise e qualidade dos estudos.

Ressalta-se que mesmo em estudos observacionais, se houver randomização, pode ser evitado viés de seleção, com melhor qualidade metodológica e menor risco de fator de confusão, o que se propõe para novos estudos²⁸.

Um dos fatores de limitação desta revisão é que foram encontrados poucos estudos bem delineados sobre a ICSAC na América Latina. Ainda são escassos dados nacionais sobre a avaliação dos fatores de risco relacionados às características clínicas da população neonatal e daqueles relacionados às condições de inserção e de cuidados na manutenção do CVC e das linhas de infusão, ao tempo de uso e motivo da inserção e retirada do cateter central. Além disso, em função dos aspectos éticos envolvidos, não é viável a feitura de um ensaio clínico para inserção de CVC e avaliação de seus desfechos, o que permite o uso de estudos observacionais para revisão sistemática. Outros estudos ainda devem abordar a capacitação da equipe assistencial para prevenir as complicações associadas à presença do CVC, especialmente a infecção da corrente sanguínea.

No entanto, considera-se que são necessários estudos randomizados de elevada qualidade metodológica para se avaliarem os riscos relacionados ao uso de CVC em neonatos. Intervenções fundamentadas em evidência e avaliações estatísticas apropriadas dessas complicações podem contribuir para a redução desse risco e subsidiar o planejamento da indicação e tempo de permanência dos cateteres venosos centrais.

Conclusão

Apesar das recomendações para a redução da infecção da corrente sanguínea associada a cateter, ela ainda apresenta altas taxas de densidade de incidência no Brasil. O baixo peso ao nascer, a pequena idade gestacional e o tempo de permanência do dispositivo estão associados ao maior risco para essa infecção.

Considerando-se a importância epidemiológica e clínica das ICSAC, conhecer os fatores de risco pode contribuir para estruturar protocolos clínicos e estabelecer medidas preventivas eficazes no cuidado ao paciente portador de CVC.

Esta revisão sistemática demonstra que são poucos os estudos sobre fatores de risco dessas infecções que apresentam informações dessas infecções no Brasil e por isso destaca-se a necessidade de mais estudos longitudinais e a necessidade de melhores estratégias de prevenção para a redução de infecção.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

- 1) Ramasethu J. Complications of vascular catheters in the neo-natal intensive care unit. *Clin Perinatol.* 2008;35:199-222.2.
- 2) Baggio MA, Bazzi FC, Bilibio CA. Cateter central de inserção periférica: descrição da utilização em UTI Neonatal e Pediátrica. *Rev Gaucha Enferm.* 2010;31:70-6.3.
- 3) Mussi-Pinhata MM, Nascimento SD. Infecções neonatais hospitalares. *J Pediatr (Rio J).* 2001;77:81---96.4.
- 4) Couto JC, Andrade GM. Infecções perinatais. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006.5.
- 5) Schwab F, Geffers C, Barwolff S, Ruden H, Gastmeier P. Reducing neonatal nosocomial bloodstream infections through participation in a national surveillance system. *J Hosp Infect.* 2007;2007:319-25.6.
- 6) Marchant EA, Boyce GK, Sadarangani M, Lavoie PM. Neonatal sepsis due to coagulase-negative staphylococci. *Clin Dev Immunol.* 2013;2013:586076.7.
- 7) Notificação dos indicadores nacionais de infecção em serviços de saúde da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.8.
- 8) Gray JW. Surveillance of infection in neonatal intensive care units. *Early Hum Dev.* 2007;83:157-63.9.
- 9) Pavcnik-Arnol M. The risk of central line-associated bloodstream infections with different types of central vascular catheters. *Signa Vitae.* 2013;8:15-20.10.
- 10) Brasil Ministério da Saúde. Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas; 2011.11.
- 11) Dudeck MA, Horan TC, Peterson KD, Allen-Bridson K, Morrell G, Anttila A, et al. National Healthcare Safety Network report, data summary for 2011, device-associated module. *Am J Infect Control.* 2013;41:286-300.12.
- 12) Taylor JE, McDonald SJ, Tan K. Prevention of central venous catheter-related infection in the neonatal unit: a literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28:1224-30.13.
- 13) Anvisa. Boletim Informativo Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde: Infecção primária da corrente sanguínea: análise do indicador nacional das unidades de terapia intensiva brasileiras no ano de 2013. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
- 14) Loyola FC, Mourão PH, et al. Risk factors and lethality of laboratory-confirmed bloodstream infection caused by non-skin contaminant pathogens in neonates. *J Pediatr (Rio J).* 2013;89:189-96.15.

- 15) Camargo PP, Kimura AF, Tsunehiro MA. Localização inicial da ponta de cateter central de inserção periférica (PICC) em recém-nascidos. *Rev Esc Enferm USP*. 2008;42:732-8.16.
- 16) O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections, 2011. *Am J Infect Control*. 2011;39:S34.17.
- 17) Mularoni A, Madrid M, Azpeitia A, Valls i Soler A. The role of coagulase-negative staphylococci in early onset sepsis in a large European cohort of very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33:e121-5.18.
- 18) Seale AC, Obiero CW, Berkley JA. Rational development of guidelines for management of neonatal sepsis in developing countries. *Curr Opin Infect Dis*. 2015;28:225-30.19.
- 19) Powers RJ, Wirtschafter DW. Decreasing central line associated bloodstream infection in neonatal intensive care. *Clin Perinatol*. 2010;37:247-72.20.
- 20) Hermansen MC, Hermansen MG. Intravascular catheter complications in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol*. 2005;32:141-56.21.
- 21) Franceschi AT, Cunha ML. Eventos adversos relacionados ao uso de cateteres venosos centrais em recém-nascidos hospitalizados. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2010;18. Telas 57-63.22.
- 22) Tsai MH, Hsu JF, Lien R, Huang HR, Chiang CC, Chu SM, et al. Catheter management in neonates with bloodstream infection and a percutaneously inserted central venous catheter in situ: removal or not? *Am J Infect Control*. 2012;40:59-64.23.
- 23) Schulman J, Stricof R, Stevens TP, Horgan M, Gase K, Holzman IR, et al. Statewide NICU central-line-associated bloodstream infection rates decline after bundles and checklists. *Pediatrics*. 2011;127:436-44.24.
- 24) Resende DS, Peppe AL, dos Reis H, Abdallah VO, Ribas RM, Gon-tijo Filho PP. Late onset sepsis in newborn babies: epidemiology and effect of a bundle to prevent central line associated bloodstream infections in the neonatal intensive care unit. *Braz J Infect Dis*. 2015;19:52-7.25.
- 25) Stocco JG, Crozeta K, Taminato M, Danski MT, Meier MJ. Avaliação da mortalidade de neonatos e crianças relacionada ao uso do cateter venoso central: revisão sistemática. *Acta Paul Enferm*. 2012;25:90-5.26.
- 26) da Costa Santos SCM, de Mattos Pimenta CA, Nobre MR. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2007;15:508-11.27.
- 27) Russell R, Chung M, Balk EM, Atkinson S, Giovannucci EL, Ip S, et al. Issues and challenges in conducting systematic reviews to support development of nutrient reference values: Workshop Summary: Nutrition Research Series. In: V2, editor. Technical reviews, no 172 systematic review methods. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2009.28.

- 28) Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE- manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. In: Brasília. Ministério da Saúde; 2014, November, 71p.29.
- 29) Hruszkewycz V, Holtrop PC, Batton DG, Morden RS, Gibson P, Band JD. Complications associated with central venous catheters inserted in critically ill neonates. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1991;12:544-8.30.
- 30) Sengupta A, Lehmann C, Diener-West M, Perl TM, Milstone AM. Catheter duration and risk of CLABSI in neonates with PICCs. *Pediatrics.* 2010;125:648-53.31
- 31) Hsu J-F, Tsai M-H, Huang H-R, Lien R, Chu S-M, Huang C-B. Risk factors of catheter-related bloodstream infection with percutaneously inserted central venous catheters in very low birthweight infants: a center's experience in Taiwan. *Pediatr Neonatol.* 2010;51:336-42.32.
- 32) Ohki Y, Maruyama K, Harigaya A, Kohno M, Arakawa H. Complications of peripherally inserted central venous catheter in Japanese neonatal intensive care units. *Pediatr Int.* 2013;55:185-9.33.
- 33) Milstone AM, Reich NG, Advani S, Yuan G, Bryant K, Coffin SE, et al. Catheter dwell time and CLABSIs in neonates with PICCs: a multicenter cohort study. *Pediatrics.* 2013;132:e1609-15.34.
- 34) Greenberg RG, Cochran KM, Smith PB, Edson BS, Schulman J, Lee HC, et al. Effect of catheter dwell time on risk of central line-associated bloodstream infection in infants. *Pediatrics.* 2015;136:1080-6.35.
- 35) Yumani DF, van den Dungen FA, van Weissenbruch MM. Incidence and risk factors for catheter-associated bloodstream infections in neonatal intensive care. *Acta Paediatr.* 2013;102:e293-8.36.
- 36) Duarte ED, Pimenta AM, Silva BC, Paula CM. Fatores associados à infecção pelo uso do cateter central de inserção periférica em unidade de terapia intensiva neonatal. *Rev Esc Enferm USP.* 2013;47:547-54.37.
- 37) Barbosa M, Figueiredo V, Wernet M, Pires P. Infecção de corrente sanguínea relacionada ao uso de cateteres venosos centrais em recém-nascidos. *Nursing.* 2009;11:82-6.38.
- 38) Shalabi M, Adel M, Yoon E, Aziz K, Lee S, Shah PS. Risk of infection using peripherally inserted central and umbilical catheters in preterm neonates. *Pediatrics.* 2015;136:1073-9.39.
- 39) Bellemin K, Voirin N, Bonfils M, Bouamari H, Vincent A, Valdeyron ML, et al. Catheter-related infections in neonatal intensive care units: a prospective multicentre surveillance. *BMC Proc.* 2011;5:SO7.40.
- 40) Costa P, Paiva ED, Kimura AF, Castro TE. Fatores de risco para infecção de corrente sanguínea associada ao cateter central de inserção periférica em neonatos. *Acta Paul Enferm.* 2016;29:161-8.41.

- 41) Geffers C, Gastmeier A, Schwab F, Groneberg K, Ruden H, Gastmeier P. Use of central venous catheter and peripheral venous catheter as risk factors for nosocomial bloodstream infection in very-low-birth-weight infants. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31:395-401.42.
- 42) Padula MA, Dewan ML, Shah SS, Padula AM, Srinivasan L, McGowan KL, et al. Risk factors associated with laboratory-confirmed bloodstream infections in a tertiary neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33:1027-32.43.
- 43) Thapa B, Thapa A, Aryal DR, Thapa K, Pun A, Khanal S, et al. Neonatal sepsis as a major cause of morbidity in a tertiary center in Kathmandu. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2013;52:549-56.44.
- 44) Kime T, Mohsini K, Nwankwo MU, Turner B. Central line “attention” is their best prevention. *Adv Neonatal Care.* 2011;11:242-8, quiz 9-50.45.
- 45) Romanelli RM, Anchieta LM, Bueno ES, de Jesus LA, Rosado V, Clemente WT. Empirical antimicrobial therapy for late-onset sepsis in a neonatal unit with high prevalence of coagulase-negative *Staphylococcus*. *J Pediatr (Rio J).* 2016;92:472---8.46.
- 46) Mueller JT, Wright AJ, Fedraw LA, Murad MH, Brown DR, Thompson KM, et al. Standardizing central line safety: lessons learned for physician leaders. *Am J Med Qual.* 2013;29:191---9.47.
- 47) Lee JH. Catheter-related bloodstream infections in neonatal intensive care units. *Korean J Pediatr.* 2011;54:363---7.48.
- 48) Erdei C, McAvoy LL, Gupta M, Pereira S, McGowan EC. Is zero central line-associated bloodstream infection rate sustainable? A 5-year perspective. *Pediatrics.* 2015;135:e1485-93.

3 OBJETIVO

3.1 Objetivo geral

Investigar os fatores de risco associados à ocorrência de infecção da corrente sanguínea laboratorialmente confirmada, de início tardio, em população neonatal

3.2 Objetivos específicos

Estimar a densidade de incidência de infecção da corrente sanguínea laboratorialmente confirmada (ICSLC) em pacientes em unidade neonatal.

Estimar a densidade de incidência de ICSLC associada à inserção de cateteres venosos de inserção periférica (PICC) de pacientes de unidade neonatal.

Investigar fatores de risco associados a ICSLC em pacientes em unidade neonatal.

Propor um escore de risco para ICSLC em pacientes em unidade neonatal.

Avaliar o tempo de ocorrência de ICSLC em pacientes com PICC e sem PICC.

4 MÉTODOS

4.1 Artigo Original 1

4.1.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo de coorte concorrente, randomizado, realizado na Unidade Neonatal de Hospital universitário do estado de Minas Gerais, entre maio de 2014 e dezembro de 2016.

4.1.2 População e local do estudo

A população do estudo foi constituída por todos os recém-nascidos admitidos no período entre maio de 2014 a dezembro de 2016, em uma unidade neonatal de Belo Horizonte.

A unidade de assistência a saúde em que foi realizado o estudo é um hospital universitário, público e geral que realiza atividades de ensino, pesquisa e assistência, sendo referência no sistema municipal e estadual de Saúde no atendimento aos pacientes portadores de patologias de média e alta complexidade. A Unidade neonatal conta com 20 leitos ativos de terapia intensiva e 8 leitos de cuidados intermediários¹. Possui Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) cujos membros executores realizam sistematicamente a vigilância epidemiológica de eventos infecciosos e não infecciosos de acordo com as normas legais vigentes².

4.1.3 Critérios de Inclusão

Foram incluídos pacientes admitidos na Unidade neonatal no período de maio de 2014 a dezembro de 2016. Os neonatos internados na unidade neonatal durante o período do estudo foram registrados e separados em 2 grupos: pacientes que necessitaram de inserção do PICC (Grupo 1) e aqueles que não utilizaram o PICC durante a internação (Grupo 2). Calculou-se uma amostra de 192 pacientes para cada grupo, que foram alocados aleatoriamente para análise. Foram seguidos prospectivamente para avaliação da ocorrência de ICSLC ou até o final do seguimento devido a alta ou óbito, se ICSLC não ocorreu. Informações referentes cateteres PICC que tiveram formulário de acompanhamento da inserção preenchido pela equipe assistencial.

4.1.4 Critérios de Exclusão

Foram excluídos pacientes com cateteres arteriais, ou com cateter inseridos em veias periféricas, ou cateteres de curta ou longa permanência que não fossem PICC e aqueles pacientes com CVC inseridos e manipulados em outras unidades de internação ou outros hospitais.

4.1.5 Tamanho da amostra

O cálculo do tamanho da amostra foi baseado nos seguintes parâmetros: nível de significância de 0,05, erro beta de 20% (ou poder estatístico de 80%) e no limite inferior do IC 95% do *Odds Ratio* (igual a 3,5) para incidência de ICSLC, obtido no estudo de Geffers et al³. Desta forma, verificou-se serem necessários 148 pacientes, aos quais foi acrescentado o percentual de 30% para eventuais perdas devidas, entre outros motivos, pela incompletude dos dados, o que elevou a amostra final para 384 pacientes, que foram selecionados de forma aleatória da população alvo, a partir do programa estatístico R, versão 3.0.1., sendo 192 pacientes em cada um dos dois grupos.

4.1.6 Grupos avaliados

Grupo 1: foram selecionados 192 pacientes randomizados a partir dos 521 pacientes inseridos em base de dados que não tiveram cateter PICC inseridos.

Grupo 2: foram selecionados 192 pacientes randomizados, a partir dos 213 pacientes inseridos em base de dados com cateter PICC.

4.1.7 Definições

Para a notificação de infecções foram utilizados apenas os critérios padronizados estabelecidos pelo *National Healthcare Safety Network* (NHSN)(4) do *Centers of Disease and Control* (CDC).

4.1.8 Desfecho: infecção da corrente sanguínea laboratorialmente confirmada (ICSLC)

Os critérios do NHSN estabelecem que a infecção da corrente sanguínea com confirmação laboratorial (ICSLC) é definida quando o paciente menor de um ano de idade tem pelo menos um dos seguintes sinais ou sintomas: febre ($> 38.0^{\circ}\text{C}$), hipotermia ($<36^{\circ}\text{C}$), apneia ou bradicardia e há isolamento de microrganismo patogênico em uma ou mais hemoculturas e o microrganismo não está relacionado a processo infeccioso em outra topografia. A ICSLC pode ser definida quando há micro-organismos contaminantes comuns da pele (incluindo *Staphylococcus* coagulase negativa, *Difteroides*, *Propriobacterium* spp., *Bacillus* spp., *Micrococcus*) isolados em pelo menos duas hemoculturas colhidas em ocasiões separadas, com intervalo máximo de 48 horas entre as coleta(4).

4.1.9 Indicadores

Foi avaliado o indicador de densidade de incidência de ICSLC, que é a razão do número de pacientes submetidos a um procedimento de risco e que desenvolveram infecção da corrente sanguínea pelo número de pacientes-dia (total de dias de permanência dos pacientes na UTIN no período).

4.1.10 Variáveis analisadas

Como variáveis predictoras independentes para ICSLC foram incluídas:

- Sexo;
- Peso ao nascer (foram considerados os pesos no momento do nascimento, distribuídos em cinco categorias (≤ 750 , 750-999; 1.001-1.500; 1.501-2.500; >2.501 gramas), levando em consideração a proposta do NHSN/CDC em utilizar o peso para estratificar risco em CTI neonatal);
- Idade gestacional e nota de Apgar do primeiro e quinto minutos;
- Microrganismo associado a infecção;
- Uso de antimicrobiano (se o paciente teve ICSLC o antimicrobiano foi registrado em base de dado se foi usado antes da infecção), se antimicrobiano foi profilático ou terapêutico, tempo total de uso antimicrobiano, tempo de uso de antimicrobiano antes da ocorrência da ICSLC;
- Realização (ou não) de algum procedimento cirúrgico
- Uso (ou não) de nutrição parenteral;

- Presença de cateter venoso central inserido durante a internação, e em caso afirmativo o número de cateteres utilizados.
- Tempo decorrido até a ocorrência da ICSLC ou fim do seguimento por alta ou óbito.

4.1.11 Coleta de dados

Os dados demográficos, clínicos e microbiológicos da internação dos pacientes com ou sem PICC em unidade neonatal foram coletados prospectivamente conforme o protocolo de vigilância da CCIH do hospital público universitário para notificação de IRAS (Anexo 2).

As variáveis rotineiramente coletadas seguiram as recomendações do Ministério da Saúde², que regulamenta sobre infecções hospitalares e inclui dados que permitem cálculos dos indicadores preditores e epidemiológicos de IRAS, indicadores microbiológicos e indicadores de uso de antimicrobianos.

A coleta dessas informações foi realizada prospectivamente, de forma sistemática, por meio de dados de prontuário dos pacientes, além de dados epidemiológicos de acordo com a rotina de vigilância epidemiológica realizada por profissional capacitado e treinado da CCIH na unidade neonatal, que é a própria pesquisadora.

Para notificação de ICSLC foi considerada a informação contida na evolução clínica do paciente e os resultados laboratoriais de hemoculturas, de acordo com os critérios do NHSN do CDC⁴.

Os casos e controles, a saber, com PICC e sem PICC foram acompanhados prospectivamente para avaliação da ocorrência ou não do evento ICSLC ou até alta ou óbito. Posteriormente, procedeu-se então a avaliação dos fatores de risco para a ICSLC.

Para registro na base de dados, considerou-se a data do evento como a ocorrência da ICSLC e foram analisados todos os procedimentos realizados antes desta data ou o fim do acompanhamento quando o evento não ocorreu.

4.1.12 Análise estatística

4.1.12.1 Base de dados

A base de dados foi digitada no software Excel. A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa SPSS, versão 20.

4.1.12.2 Análise descritiva dos dados

Os dados foram apresentados em frequência absoluta e percentuais para as variáveis categóricas e em medidas de tendência central (media e mediana) e medidas de variabilidade (Máximo, mínimo e desvio-padrão).

4.1.12.3 Análise univariada

Para análise comparativa de variáveis entre o grupo com e sem ICSLC foram utilizados o X^2 (variáveis categóricas) e o teste t de Student (variáveis contínuas de dispersão normal) ou Mann-Whitney (variáveis contínuas de dispersão não normal).

4.1.12.4 Analise de sobrevida

O tempo de ocorrência da ICSLC foi comparado entre os pacientes com e sem PICC pela função de sobrevida e teste não paramétrico de Kaplan-Meier, associado ao resultado do teste log-rank. Se o paciente não apresentou ICSLC, o tempo até o término do acompanhamento do paciente, por alta ou óbito, foi considerado para a análise de sobrevida. Foi realizado também o ajuste do modelo de Cox para esta característica.

4.1.12.5 Escore clínico

O escore clínico foi criado baseado nos coeficientes do modelo de regressão logística ajustado pela pesquisadora, contendo as covariáveis cirurgia e NPT.

4.1.12.6 Curva ROC

A curva ROC (*Receiver Operator Characteristic*) é construída por meio da representação gráfica da taxa de verdadeiro-positivos (sensibilidade) representada no eixo Y (vertical) contra

a taxa de falso-positivos (1 - especificidade) representada no eixo X (horizontal). A sensibilidade e a especificidade de cada valor definido como ponto de corte serão calculadas e representadas no gráfico. A união dos pontos gera a curva ROC (FLETCHER, 2006).

Foi construída a curva ROC do escore clínico pela característica ICSLC, com objetivo de encontrar o melhor ponto de corte para o diagnóstico.

4.1.12.7 Sensibilidade, Especificidade, VPP e VPN

A sensibilidade (porcentagem de pessoas com a característica de interesse que têm um teste positivo), a especificidade (porcentagem de pessoas sem a característica de interesse que têm um teste negativo), o valor preditivo positivo (VPP), porcentagem de pessoas com resultados verdadeiramente positivos entre os diagnosticados como positivos), o valor preditivo negativo (VPN), porcentagem de pessoas com resultados verdadeiramente negativos entre os diagnosticados como negativos) foram calculados a partir do ponto de corte definido pela avaliação da curva ROC.

4.2 Metodologia para o artigo original 2

4.2.1 População estudada

A população do estudo foi constituída por todos os recém-nascidos que tiveram cateter venoso central de inserção periférica (PICC) inserido durante sua internação.

4.2.2 Critérios de inclusão

Foram incluídos todos os pacientes com cateteres venosos centrais de inserção periférica (PICC) que tiveram formulário completo de acompanhamento da inserção em pacientes admitidos na Unidade neonatal.

4.2.3 Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes sem PICC ou referentes a cateteres, arteriais, ou inseridos em veias periféricas, ou cateteres de curta ou longa permanência que não o PICC e aqueles inseridos e manipulados em outras unidades de internação ou outros hospitais.

4.2.4 Tamanho da amostra

A amostra constituiu-se de amostra não probabilística, e compreendeu todos os 213 recém-nascidos que tiveram cateter PICC instalados durante sua internação no período do estudo.

4.2.5 Evento Infecção da corrente sanguínea associada a cateter

O termo “infecção da corrente sanguínea associada a cateter” (ICSAC) foi utilizado quando houve infecção sanguínea com isolamento de microrganismo em hemocultura, o paciente teve cateter central inserido há pelo menos 48h após a admissão na UTIN⁵ e o microrganismo não esteve relacionado a processo infeccioso em outro sítio. Se o CVC estava inserido por mais de dois dias corridos e depois foi removido, a data do desfecho (ICSLC, no caso) deve ser o dia de interrupção do PICC ou no dia seguinte⁶.

Os critérios do NHSN estabelecem que a infecção da corrente sanguínea com confirmação laboratorial (ICSLC) é definida quando o paciente menor de um ano de idade tem pelo menos um dos seguintes sinais ou sintomas: febre (> 38.0 °C), hipotermia (<36 ° C), apneia ou bradicardia e há isolamento de microrganismo patogênico em uma ou mais hemoculturas e o microrganismo não está relacionado a processo infeccioso em outra topografia. A ICSLC pode ser definida quando há micro-organismos contaminantes comuns da pele (incluindo *Staphylococcus* coagulase negativa, *Difteroides*, *Propriobacterium* spp., *Bacillus* spp., *Micrococcus*) isolados em pelo menos duas hemoculturas colhidas em ocasiões separadas, com intervalo máximo de 48 horas entre as coleta⁴.

4.2.6 Indicadores

Foi avaliado o indicador de densidade de incidência de ICSAC, que é a razão do número de pacientes submetidos a um procedimento de risco e que desenvolveram infecção da corrente sanguínea pelo número de neonatos com cateter venoso central-dia por 1000(somatória do

número de recém-nascidos com PICC a cada dia). Em neonatos com mais de um cateter concomitante será contado na vigilância diária somente um Cateter-dia⁷.

4.2.7 Variáveis do estudo

4.2.7.1 Variáveis independentes

A partir do formulário padronizado de inserção do PICC foram consideradas as seguintes variáveis para o estudo:

- número de enfermeiros responsáveis pela inserção (se um ou dois e mais enfermeiros);
- motivo da inserção (para nutrição parenteral ou para administração de drogas vasoativas ou hidratação);
- vaso punccionado (se femoral ou outros locais de punção)
- posicionamento do cateter na radiografia do segmento onde ele foi inserido (central ou não);
- preenchimento do *checklist* de inserção do cateter (sim ou não);
- tempo total de permanência do CVC conforme critérios do NHSN: medido pela soma dos tempos de todos os cateteres utilizados, excluindo da soma os tempos dos cateteres múltiplos simultâneos (intercessões);
- desfecho final (ou tempo de sobrevida): tempo de permanência PICC até ocorrência da infecção ou até alta ou óbito em pacientes sem ICSAC.
- retirada do PICC em pacientes com e sem infecção

4.3 Considerações éticas

Não houve mudança nas rotinas ou nas intervenções médicas, sem riscos adicionais para o paciente, uma vez que não foram realizados outros procedimentos além dos recomendados pela equipe assistencial. Não houve mudanças quanto aos procedimentos e atividades habitualmente exercidas pela CCIH e na UTI neonatal e o projeto propôs elaboração de dados institucionais habitualmente coletados nas atividades exigidas na CCIH. As informações habitualmente analisadas foram divulgados em relatórios quadrimestrais, assim como as estratégias de controle de infecção implantadas no serviço, mantendo o sigilo e a confidencialidade do paciente e sua família.

Para execução do projeto não foram necessários recursos extras além daqueles disponibilizados pela CCIH, que possui infraestrutura adequada para a ação proposta. Outros recursos foram oferecidos pela própria UTIN ou HC-UFG, vinculados ao processo assistencial.

A CCIH possui material de trabalho para atuação na UTIN, como formulários de coleta, computadores e softwares adequados para registro e análise de dados, profissionais especializados em Estatística e Epidemiologia, além de membros executores que já atuam no setor (uma pediatra/infectologista e um enfermeiro).

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo comitê de ética e Pesquisa em seres humanos COEP/UFG. Parecer na CAAE 33343914.3.0000.5149 (Anexo 4)

Referências

1. BRASIL. Ministério da Educação. Dimensionamento dos serviços assistenciais hospital universitário da universidade federal de minas gerais -UFMG Brasília , março de 2013.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº. 2.616, de 12 de maio de 1998. Estabelece diretrizes e normas para a prevenção e o controle das infecções hospitalares. Diário Oficial [da União da República Federativa do Brasil], Brasília, DF, 13 maio. 1998
3. Geffers C, Gastmeier A, Schwab F, Groneberg K, Ruden H, Gastmeier P. Use of central venous catheter and peripheral venous catheter as risk factors for nosocomial bloodstream infection in very-low-birth-weight infants. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010(10):2010 Apr;31(4):395-401.
4. (NHSN) CNHSN. Central Line-Associated Bloodstream Infection (CLABSI) protocol. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention (CDC); 2017 [cited 2017 01/07/2017]; Bloodstream Infection Event (Central Line-Associated Bloodstream Infection and non-central line-associated Bloodstream Infection)]. Available from: <https://www.cdc.gov/nhsn/acute-care-hospital/clabsi/index.html>.
5. O'Grady N, Alexander M, Burns L, Dellinger E, Garland J, Heard S et al. Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-related Infections. *Clinical Infectious Diseases.* 2011;52(9):e162-e193.
6. BRASIL MDS, SANITÁRIA ANDV. Critérios Diagnósticos de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde Neonatologia (Módulo 3). MINISTÉRIO DA SAUDE; 2013 [cited 2015 25/03/2017]; Available from: <http://portal.anvisa.gov.br>.
7. Prevention Bloodstream Infection Event (Central Line-Associated Bloodstream Infection and non-central line-associated Bloodstream Infection). 2017 january 2017.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Artigo Original 1

Titulo

Fatores de risco de infecção da corrente sanguínea laboratorialmente confirmada em unidades neonatais: um estudo prospectivo observacional

Autores

Viviane Rosado, Paulo AM Camargos, Leni Marcia Anchieta, Maria Cândida Ferrarez, Buzada, Talita Pôuzas Soares Martins, Wanessa Trindade Clemente, Roberta MC Romanelli.

Resumo

Objetivo: cateteres venosos centrais (CVC) pode ser relacionado com a maior incidência de infecções na corrente sanguínea laboratorialmente confirmadas (ICSLC), de início tardio, em unidade neonatal. Foram investigados fatores de risco associados à ocorrência de ICSLC em recém-nascidos e desenvolvemos um sistema de pontuação de escore baseado em fatores de risco para o seu diagnóstico. **Desenho e cenário:** Estudo prospectivo em unidade neonatal de um hospital público de referência terciária. **Pacientes:** Foram incluídos 384 recém-nascidos, 192 com e 192 sem cateteres centrais de inserção periférica (PICC). **Métodos:** vigilância epidemiológica sistemática de 2014 a 2016. **Resultados:** Não houve diferença na incidência de ICSLC entre os recém-nascidos dos dois grupos ($p = 0,99$) na análise multivariada. Aqueles submetidos a procedimentos cirúrgicos tinham 2,8 vezes de maior risco de ICSLC (IC 95% 1.40-5,9, $p = 0,005$), e aqueles que receberam a nutrição parenteral total (NPT) foram 7 vezes de 0,75 mais provável desenvolver ICSLC (IC 95%: 2.8-20,10, $p < 0,001$). Além disso, um escore clínico de zero (sem cirurgia ou nutrição parenteral) apresentou um valor preditivo negativo de 97%, o que permite ponderar uma tomada de decisão em relação à antibioticoterapia em recém-nascidos. **Conclusão:** Recomenda-se medidas preventivas, como alimentação enteral precoce, com o objetivo de reduzir o tempo de permanência do paciente em unidade neonatal. Cuidados durante inserção e manutenção de PICC utilizados para procedimentos cirúrgicos e NPT podem diminuir risco de infecção.

Introdução

Apesar dos avanços contínuos das terapias em neonatologia, a sepse em recém-nascidos resulta em aumento de custos de morbidade e de saúde. Os procedimentos para atendimento em unidades neonatais exigem o uso de tecnologias avançadas, como o cateter venoso central (CVC), que é o dispositivo invasivo mais utilizado¹.

A infecção da corrente sanguínea laboratorialmente confirmada (ICSLC) associada ao CVC tem implicações potencialmente negativas durante a hospitalização²⁻⁴. De acordo com estudos recentes, a densidade de incidência de ICSLC na população neonatal varia amplamente, de 0,93 a 18,1 infecções por 1000 CVCs por dia⁴⁻⁵. Os fatores de risco observados indicam que o baixo peso ao nascer (risco relativo [RR] 2,3, intervalo de confiança de 95% [IC] 1,08-4,89)⁶ e maior tempo de cateterismo (RR 1,33, 95% IC 1,12–1,57)⁷ estão relacionados a um maior incidência de infecções da corrente sanguínea associadas a CVC⁶⁻⁸. Em recém-nascidos, os esforços de prevenção de ICSLC devem enfatizar tanto as técnicas de inserção estéreis quanto os cuidados durante a manutenção do CVC.

O diagnóstico de uma infecção da corrente sanguínea (ICS) em recém-nascidos a termo e pré-termo é um desafio, especialmente quando os resultados da hemocultura não são confirmatórios, devido à baixa sensibilidade dos testes laboratoriais e a falta de sinais e sintomas específicos⁹⁻¹⁰. Os sistemas de pontuação para o diagnóstico de uma ICS são baseados em uma combinação de achados clínicos e parâmetros laboratoriais que descrevem respostas inflamatórias. Sua alta sensibilidade e altos valores preditivos negativos (VPN) devem ser considerados. Assim, eles são usados para ajuda em decisões do clínico para indicar tratamentos antimicrobianos quando a confirmação de uma ICS está pendente¹⁰⁻¹¹.

Dados adicionais de estudos longitudinais são necessários para avaliar os riscos associados à ICSLC e ao uso de cateteres venosos centrais de inserção periférica (PICC) em neonatos. Intervenções baseadas em evidências e avaliação estatística dessas complicações podem reduzir esse risco. Neste estudo, objetivou-se investigar os fatores de risco associados à ocorrência de ICSLC tardia em recém-nascidos admitidos em unidade neonatal de nossa instituição e desenvolver e avaliar um sistema de pontuação baseado em fatores de risco como diagnóstico previsto para essa infecção.

Método

Desenho - Este foi um estudo de coorte prospectivo realizado na unidade neonatal de um hospital público universitário do Estado de Minas Gerais, Brasil, um hospital de referência para atendimento de alto risco obstétrico.

População do estudo - A população do estudo foi composta por recém-nascidos admitidos entre maio de 2014 e dezembro de 2016. A unidade neonatal possui 20 leitos ativos de terapia intensiva e 8 leitos convencionais de cuidados intermediários¹². A Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) é uma comissão cujos membros conduzir vigilância epidemiológica sistemática de eventos infecciosos e não infecciosos de acordo com as normas legais vigentes¹³.

Os neonatos internados na unidade neonatal durante o período do estudo foram registrados e separados em 2 grupos: pacientes que necessitaram de inserção do PICC (Grupo 1) e aqueles que não utilizaram o PICC durante a internação (Grupo 2). Calculamos uma amostra de 192 pacientes para cada grupo, que foram alocados aleatoriamente para análise. Foram seguidos prospectivamente para avaliação da ocorrência de ICSLC ou até o final do seguimento devido a alta ou óbito, se ICSLC não ocorreu.

Coleta de dados - Informações sobre cateteres arteriais, cateteres inseridos em veias periféricas, PICC sem formulários preenchidos, cateteres de curta ou longa duração que não PICC e aqueles inseridos e manipulados em outras unidades de internação ou outros hospitais foram excluídos. Dados demográficos, clínicos e microbiológicos sobre a hospitalização de recém-nascidos com ou sem PICC foram coletadas de forma sistemática e prospectivamente, de acordo com o protocolo de vigilância de CCIH da instituição para o relato de infecções relacionadas à assistência à saúde.

As variáveis rotineiramente coletadas seguiram as recomendações do Ministério da Saúde¹⁶, que regulamenta os procedimentos anti-infecciosos hospitalares e incluem dados que permitem o cálculo dos indicadores preditivos e epidemiológicos das infecções relacionadas à assistência à saúde, bem como o uso de antimicrobianos.

Os critérios estabelecidos pela *National Healthcare Safety Network (NHSN)*⁵ dos *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* foram utilizados para determinar a ocorrência de infecções relatáveis. Esses critérios foram baseados no limite inferior do intervalo de confiança

(IC) de 95% do odds ratio (OR) para a ocorrência de ICSLC conforme obtido por Geffers et al⁷, considerando um nível de significância de 0,05, um erro beta de 20% (ou poder estatístico de 80%) e um OR de 3,5.

A variável dependente foi a ocorrência de ICSLC. As variáveis independentes incluíram sexo; peso ao nascer (estratificado por risco de acordo com a classe de peso NHSN/CDC proposta); idade gestacional, índice de Apgar no primeiro e quinto minutos; microrganismo associado à infecção; uso de antimicrobianos antes de ICSLC, uso de antimicrobiano profilático ou terapêutico, tempo de uso de antimicrobianos antes da ocorrência de ICSLC; procedimento cirúrgico prévio, uso de nutrição parenteral, inserção de cateter venoso central durante a internação e o número de cateteres utilizados e tempo decorrido até a ocorrência de ICSLC ou fim do acompanhamento.

Banco de dados e análises estatísticas - Para análise descritiva das variáveis contínuas foram realizadas e médias e desvios-padrão (DP) foram calculados. Para as variáveis categóricas, distribuição de frequência absoluta e relativa foi realizada. Na análise comparativa de variáveis quantitativas entre grupos com e sem ICSLC, o teste X^2 (para variáveis categóricas), o teste t de Student (para variáveis de dispersão normal contínua) ou o teste U de Mann-Whitney (para dados não-normais contínuos). Foram utilizadas variáveis de acordo com a análise de variância pelo teste de Levine.

A regressão logística multivariada foi utilizada para analisar os fatores de risco com valores $<0,10$. Para medidas de risco foi utilizado OR para comparações de proporções, e o intervalo de variação foi expresso pelo IC 95%. Um valor de $p < 0,05$ denotou significância estatística. O teste de Hosmer-Lemeshow foi usado para avaliar a qualidade do ajuste do modelo, com valores de $p > 0,05$ considerado como um bom ajuste.

Tempo até a ocorrência de ICSLC foi comparado entre os grupos sem e com PICC. O teste de sobrevivência utilizando o ensaio de Kaplan-Meier não-paramétrico foi realizado e os resultados foram comparados usando o teste log-rank. Se o paciente não apresentasse sepse, o tempo até o término do seguimento do paciente devido à alta ou óbito foi considerado para análise de sobrevida. Resultados foram analisados utilizando um modelo modificado de Cox.

O escore clínico foi baseado nos coeficientes do modelo de regressão logística ajustado. Para encontrar o melhor ponto de corte para o diagnóstico, a curva Receiver Operator Characteristic

(ROC) foi construída plotando-se a taxa verdadeiro-positiva (sensibilidade) representada no eixo Y (vertical) versus a especificidade de taxa de falso-positivo o eixo X (horizontal).

Aspectos éticos: Este projeto pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE 33343914.3.0000.5149).

Resultados

A análise dos 384 pacientes divididos em dois grupos mostraram que a maioria era do sexo masculino (n = 199; 51,8%), e a idade gestacional média ao nascimento foi de 34,67 semanas (DP, 4,09 semanas).

O peso médio ao nascer foi 232,47g (872,4 SD); 145 recém-nascidos (37,8%) com peso entre 1,501g e 2,500g, e 157 recém-nascidos (40,9%) pesaram mais de 2,300g.

ICSLC de início tardio foi diagnosticada em 36 pacientes (9,3 %). A densidade de incidência de acordo com a faixa de peso desses pacientes é apresentada na Tabela 1. Não foram relatados casos de lesão por barreira mucosa.

Os microrganismos mais associados ao ICSLC foram *Staphylococcus epidermidis* (50 %), como mostra a Tabela 2.

Dos 384 pacientes, 82 (21,4%) utilizado antimicrobianos antes da ocorrência de ICSLC, incluindo 24(6,3%) para profilaxia e 58(15,1%) para uma indicação terapêutica. Um total de 86 pacientes (22,4%) foi submetido a procedimentos cirúrgicos e 177 (46,1%) receberam nutrição parenteral total (NPT). Foram 25 óbitos (6,5%), sem diferença significativa na mortalidade entre pacientes com e sem cateteres.

Ao comparar pacientes com e sem PICC para a ocorrência de ICSLC usando análise univariada, observou-se uma diferença significativa no grupo de pacientes com PICC ($p = 0,036$), naqueles que foram submetidos a um procedimento cirúrgico ($p < 0,001$) ou naqueles que receberam NPT ($p < 0,001$) (Tabela 3).

Na análise univariada de variáveis quantitativas, o paciente idade gestacional Índice de Apgar no primeiro minuto, duração do uso de antimicrobianos antes do ICSLC foram fatores significativos para ICSLC (Tabela 3).

A análise multivariada mostrou que os pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos apresentaram um risco 2,8 vezes maior de ICSLC (95% CI: 1,37 - 5,97 , $p = 0,005$), enquanto aqueles que receberam NPT foram 7,57 vezes mais propensos a desenvolver ICSLC (IC 95%: 2.85- 20,10, $p < 0,001$).

A análise de Kaplan-Meier mostrou que ICSLC ocorreu em 9,3 % dos pacientes. O tempo de seguimento para a ocorrência de ICSLC ou morte/alta foi estratificado de acordo com a presença ou ausência de PICC, como mostra a Figura 1. A análise de sobrevivência revelou que 74,9% (95% CI: 58,1-96,7%) de pacientes sem PICC não desenvolveram ICSLC pelo 50º dias, enquanto que 70,3% (CI de 95%: 58,4-84,5%) dos pacientes com PICC não desenvolveu ICSLC pelo 65º dia. O teste log-rank realizado para comparar pacientes com e sem PICC não indicou diferença na incidência de ICSLC entre os dois grupos ($p = 0,98$); com base no modelo de Cox modificado, a taxa de risco foi de 1,01 (IC 95%: 0,52-1,97; $p = 0,99$).

As seguintes pontuações foram derivadas: 0 (sem cirurgia ou PN); 1,10 (cirurgia); 1,95 (nutrição parenteral); e 3,05 (cirurgia e nutrição parenteral). A Tabela 4 mostra a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) de acordo com o escore. Na ausência de cirurgia ou NP, o VPN atingiu 97%. A área sob uma curva característica de operação do receptor foi de 0,77 (variação, 0,69-0,84; confiança de 95%) quando ambos os fatores de risco estavam presentes (Figura 2) foi significativamente maior na ausência do que a presença de fatores de risco ($p < 0,001$).

Discussão

ICSLC foi diagnosticada em 36 pacientes (9,3%). A incidência foi maior em pacientes com PICC , como observado em outros estudos^{3,10}. Nos Estados Unidos, a incidência de ICSLC varia de 1 a 4 por 1000 nascidos vivos¹⁰. Um estudo de coorte prospectivo realizado mais de 2 anos em 5 unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN) no Kuwait, Arábia Saudita e os Emirados Árabes Unidos descobriu que a incidência de ICSLC de início tardio foi 11,63 por cada 1000 nascidos vivos e 56,14 por 1000 admissões¹⁴. Ao considerar pacientes com PICC, estudos revelaram uma incidência de 1,66 por 1000 dias-CVC na Filadélfia, Pensilvânia¹⁵. Os pesquisadores desses estudos enfatizam que boas práticas de inserção e manutenção de CVC, bem como sua remoção, assim que não for mais necessária, podem diminuir as chances de complicações decorrentes da infecção. Existem poucos estudos nacionais sobre esse tema no

Brasil, mas um estudo do ICSLC em São Paulo revelou uma densidade de incidência de 11,5 por 1000 CVC-dias¹⁶.

O Staphylococcus epidermidis é o microrganismo predominantemente associada à ICSLC associada a CVC (47,5% dos casos). Estudos em populações neonatais latino-americanas¹⁶⁻¹⁸ e norte-americanas⁵ demonstram que o *Staphylococcus* coagulase negativo é mais comumente associado a ICSLC. Estes microrganismos estão normalmente presentes na pele e são transmitidos através de contato direto ou indireto; o risco de infecção aumenta nos casos de alteração da imunidade, doença subjacente e/ou a presença de um dispositivo invasivo².

Dispositivos invasivos, especialmente CVC, são conhecidos fatores de risco para a ocorrência de ICSLC¹⁹⁻²¹; isso também foi observado na análise univariada de nosso estudo. No entanto, o teste log-rank e o modelo de Cox revelaram que a presença de PICC não influencia a taxa de ICSLC. Um estudo retrospectivo de caso-controle em uma UTIN de Taiwan também constatou que a presença de CVC não resultou em aumento da incidência de infecção da corrente sanguínea²². Procedimentos para prevenir infecções associadas à CVC que foram adotadas dentro unidades neonatais incluem higienização das mãos, uso de clorexidina e uso de uma barreira máxima de precaução durante a inserção do cateter, aplicação da checklist de inserção e retirada do cateter assim que não for mais necessário. A aplicação desses procedimentos parece aumentar a segurança do uso deste dispositivo. Pelo menos um estudo mostrou que a adoção de um protocolo de segurança foi bem-sucedida na prevenção de infecções da corrente sanguínea associadas a CVC^{23,24}. Se a densidade de incidência de ICSLC permanecer alta, o objetivo das medidas de prevenção deve se concentrar não apenas nas precauções associadas ao cuidado com CVC, mas na eliminação de qualquer infecção adquirida em UTIN, como aconselhado por Mobley e Bizzarro²⁵.

A análise multivariada mostrou que os pacientes que receberam NPT foram 7,5 vezes mais propensos a desenvolver ICSLC. Diversos estudos demonstraram associação entre o uso de nutrição parenteral e a ocorrência de ICS^{22,26}. Além disso, o uso prolongado de NPT pode comprometer a barreira mucosa intestinal, enfraquecendo um mecanismo de defesa natural e atividade bactericida²².

O procedimento cirúrgico também mostrou ser um fator de risco para ICSLC por análise multivariada. Um estudo realizado na mesma unidade neonatal onde nosso estudo foi realizado

encontrou a cirurgia como fator de risco independente para ICSLC e esses autores apontaram que a maioria dos outros estudos não considera o procedimento cirúrgico ao analisar os fatores de risco para sepse²⁷. Em um estudo subsequente na mesma unidade neonatal, o tempo de nutrição parenteral foi considerado um fator de risco independente para ICSLC ($p = 0,041$) em pacientes que foram submetidos a procedimentos cirúrgicos. Esses pacientes eram vulneráveis a complicações, exigiam nutrição parenteral por um período prolongado, permanecendo na unidade neonatal por períodos mais longos. Além disso, foram submetidos a dispositivos invasivos, como ventilação mecânica com maior frequência²⁸. Esse serviço é referência para o alto risco obstétrico e muitos recém-nascidos são submetidos à cirurgia por malformações, predominando as cirurgias do aparelho digestivo, como a gastrosquise. Como um resultado, esses pacientes requerem NPT prolongada, o que implica em maior tempo de CVC e menor tempo²⁸.

A amostra analisada foi alocada aleatoriamente em nosso estudo para eliminar os vieses inerentes que surgem devido à incapacidade de selecionar fatores de confusão em estudos clínicos observacionais. É bem conhecido que quando a associação entre a exposição a um desfecho importante é investigada em uma alocação não aleatória da amostra pode ser confundida por outros fatores de polarização.

No sistema de pontuação do ICS desenvolvido por Rodwell et al¹¹, quanto maior o número de variáveis anormais no hemograma, maior o escore e a probabilidade de infecção. Quando o escore foi < 3 , a sensibilidade foi de 100%, a especificidade foi de 63% e o VPP e o VPN foram de 21% e 100%, respectivamente. Um estudo prospectivo na Índia avaliou a associação entre os resultados da hemocultura e os escores da ICS com base nos seis fatores de risco perinatais sugeridos por Takkar et al²⁹. Os escores de risco da ICS baseados nesses fatores tiveram baixo VPP (40%) e VPN (23%), com 49% dos recém-nascidos com baixo risco de infecção apresentarem cultura positiva²⁹. Parâmetros laboratoriais também foram estudados como preditor de ICS. Hassan et al³⁰ e Pontrelli, G. et al³¹ encontraram que os escores da ICS baseados na relação proteína/creatinina apresentaram alta sensibilidade e alto VPN. Assim, os autores do estudo prospectivo recomendam usar tanto o fator perinatal quanto os sistemas de pontuação baseados em parâmetros laboratoriais ao avaliar as possíveis ICS para garantir que os antimicrobianos sejam administrados apenas quando apropriado³⁰.

Novos marcadores foram identificados para o ICS. Segundo Aydın et al³², antígenos de superfície celular como CD11b (sensibilidade 72%; especificidade 68%; PPV, 58,4%), CD64

e HLA-DR (sensibilidade 62%; especificidade 60%; PPV 60,8%) associado à proteína C-reativa para melhorar o diagnóstico precoce da ICS. Quando a concentração de procalcitonina estava entre 2,0 e 2,5 ng/mL, a sensibilidade foi de 85% (IC de 95%: 0,76 a 0,90) e a especificidade foi de 54% (IC de 95%, 0,38-0,70). Novos estudos devem diferenciar entre sepse precoce e tardia³¹.

Sabe-se que a ICSLC pode levar ao aumento da morbimortalidade⁵ e também resulta em um tempo de internação mais longo⁴. Neonatos com ICSLC têm um risco aumentado de complicações graves, como danos cerebrais e atraso no desenvolvimento; portanto, medidas preventivas devem ser adotadas pelas equipes de assistência³³. Por outro lado, quanto mais longo é o tempo de hospitalização, maior é a oportunidade para a manipulação do dispositivo, a exposição da pele do paciente para os microrganismos do ambiente hospitalar, e outros riscos relacionados com a maior duração de CVC, tais como a obstrução, cateter migração, trombose^{4,16}. No entanto, uma vez que ICSLC pode ser claramente evitado com métodos de precaução apropriados, é essencial implementar práticas baseadas em evidências para melhorar a qualidade dos cuidados²⁵.

No presente estudo, um VPN elevado sugere que os pacientes com resultados negativos de cultura devem ser reavaliados sobre o uso de agentes antimicrobianos mesmo que atendam aos critérios de notificação. A reavaliação deve levar em consideração os fatores clínicos associados à ICS sem confirmação laboratorial, especialmente se os *Staphylococcus* coagulase-negativos forem isolados das hemoculturas.

Medidas preventivas devem ser implementadas para reduzir as taxas de ICSLC em pacientes com maior risco; tais medidas incluem alimentação enteral precoce, alimentando, e também o uso de escores de previsão de sepse e uso cuidadoso de antimicrobianos, reduzindo a necessidade do uso de CVC e tempo de permanência na unidade neonatal^{10,27}. Como limitação, o presente estudo avaliou apenas PICC e não incluiu outros tipos de CVC.

Deve-se enfatizar que, no contexto do cuidado do recém-nascido, a determinação de critérios clínicos e laboratoriais para a sepse neonatal permanece desafiadora, mas pode melhorar a acurácia diagnóstica. O uso de um escore clínico de zero (isto é, sem fatores de risco) pode permitir uma tomada de decisão mais cuidadosa em relação à antibioticoterapia em recém-nascidos, evitando seu uso indiscriminado.

Em conclusão o estudo mostrou que ICSLC de início tardio está associada a procedimentos cirúrgicos e uso NPT. Isso indica a necessidade de boas práticas para o PICC inserção e manutenção, bem como sua remoção quando indicada, o que pode diminuir as chances de complicações devido à infecção. A educação permanente e contínua para os prestadores de cuidados também é essencial para reduzir as taxas de infecção e ICSLC.

Conflito de Interesse

Os autores declaram não haver conflito de interesse ou suporte financeiro. Não houve patrocinadores no trabalho relatado, incluindo nenhum envolvimento na preparação, submissão e revisão do manuscrito.

Referências

- 1-Shane AL, Sanchez PJ, Stoll BJ. Sepsis neonatal. *Lancet* 2017; 390: 1770-1780.
- 2-Miller MR, Niedner MF, Huskins WC, et al. Reduzindo as Infecções da Corrente Sanguínea Associada à Linha Central da UTIP: Resultados de 3 Anos. *Pediatrics* 2011; 128: e1077-e1083.
- 3-O'Grady NP, et al. Diretrizes para a prevenção de infecções relacionadas a cateteres intravasculares, 2011. *Revista Americana de Controle de Infecção (AJIC)* 2011; 39: S1-S34.
- 4-Yumani DF, van den Dungen FA, van Weissenbruch MM. Incidência e fatores de risco para infecções da corrente sanguínea associadas a cateteres em terapia intensiva neonatal. *Acta Paediatr* 2013; 2013 Jul; 102 (7): e293-8. doi: 10.1111 / ap.12256.
- 5-Edwards AM. Relatório da National Healthcare Safety Network (NHSN), Data Summary for 2013, Módulo associado a dispositivos. *Revista americana de controle de infecção* 2015; 43: 206-221.
- 6-Duarte ED, Pimenta AM, Silva BCNe, Paula CMd. Fatores associados à infecção pelo uso de cateter central de inserção de pacientes em uma unidade de Terapia Intensiva Neonatal. *Revista da Escola de Enfermagem da USP* 2013; 47: 547-554.
- 7-Sengupta A, Lehmann C, M Diener-West, Perl TM, Milstone AM. Duração do Cateter e Risco de CLA-ICS em Neonatos com PICCs. *Pediatrics* 2010; 125: 648-653.
- 8-Ohki Y, Maruyama K, Harigaya A, Kohno M, Arakawa H. Complicações do cateter venoso central de inserção periférica em unidades de terapia intensiva neonatal japonesa. *Pediatr Int* 2013; 55: 185-189.
- 9-Rosenberg RE, Ahmed ASMNU, Saha SK, et al. Escore de risco de sepsis nosocomial para bebês prematuros em ambientes com poucos recursos. *Journal of Tropical Pediatrics* 2010; 56: 82-89.
- 10-Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Sepsis neonatal. *The Lancet* 2017.
- 11-Rodwell RL, Leslie AL, Tudehope DI. Diagnóstico precoce da sepsis neonatal utilizando um sistema de pontuação hematológica. *The Journal of pediatrics* 1988; 112: 761-767.
- 12-Brasil MdE. Dimensionamento de serviços assistenciais dos Hospitais Universitários Federais Ebserh. 2017. <http://www.ebserh.gov.br/web/hc-ufmg>.
- 13-BRASII MdS. PORTARIA Nº 2616, DE 12 DE MAIO DE 1998. 1998. http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt2616_12_05_1998.html.
- 14-Hammoud MS, Al-Taiar A, Al-Abdi SY, et al. Sepsis neonatal tardia em estados árabes na região do Golfo: estudo prospectivo de dois anos. *International Journal of Infectious Diseases* , 55: 125-130.
- 15-Milstone AM, Reich NG, Advani S, et al. Tempo de permanência do cateter e CLAICSs em recém-nascidos com PICCs: um estudo de coorte multicêntrico. *Pediatrics* 2013; 132: e1609-e1615.

16-Costa P, Paiva ED, Kimura AF, Castro TEd. Fatores de risco de infecção de corrente sanguínea associados ao cateter central de inserção periférica em neonatos. *Acta Paulista de Enfermagem* 2016; 29: 161-168.

17-Rosenthal VD, Duenas L., Sobreira-Oropeza M, et al. Descobertas do Consórcio Internacional de Controle de Infecção Hospitalar (INICC), parte III: eficácia de uma abordagem multidimensional de controle de infecção para reduzir as infecções da corrente sanguínea associadas às linhas centrais nas unidades de cuidados intensivos neonatais de 4 países em desenvolvimento. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013; 2013 Mar; 34 (3): 229-37. doi: 10.1086 / 669511.

18-Rosenthal VD, Al-Abdely HM, El-Kholy AA, et al. Relatório do Consórcio Internacional de Controle de Infecção Nosocomial, resumo de dados de 50 países para 2010-2015: módulo associado a dispositivos. *Revista americana de controle de infecção* 2016; 44: 1495-1504.

19-de Souza Rugolo LMS, Bentlin MR, Mussi-Pinhata M, et al. Sepses tardia em recém-nascidos de muito baixo peso: um estudo da Rede Brasileira de Pesquisa Neonatal. *Journal of Tropical Pediatrics* 2014; 60: 415-421.

20-Garcia H, Torres-Gutierrez J, Peregrino-Bejarano L, Cruz-Castaneda MA. Fatores de risco para infecção nosocomial em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal nível III. *Gac Med Mex* 2015; 151: 711-719.

21-Resende DS, Peppe ALG, dos Reis H, Abdallah VOS, Ribas RM, Gontijo Filho PP. Sepses tardia em recém-nascidos: epidemiologia e efeito de um feixe para prevenir infecções da corrente sanguínea associadas à linha central na unidade de terapia intensiva neonatal. *Revista Brasileira de Doenças Infecciosas* 2015; 19: 52-57.

22-Kung YH, Hsieh YF, Weng YH, et al. Fatores de risco da sepsis neonatal tardia em Taiwan: um estudo de caso-controle pareado. *J Microbiol Immunol Infect* ; 2016 Jun; 49 (3): 430-5. doi: 10.1016 / j.jmii.2013.1010.1001.

23-Holzmann-Pazgal G, Kubanda A, K Davis, Khan AM, Brumley K, SE Denson. Utilizando uma equipe de manutenção de linha para reduzir infecções da corrente sanguínea associadas à linha central em uma unidade de terapia intensiva neonatal. *J Perinatol* ; abril de 2012; 32 (4): 281-6. doi: 10.1038 / jp.2011.1091

24-Clarke P, Webber MA. Sepsis e anti-sepsis por cateter: questões de vida, morte, obscuridade e resistência. *Arquivos de Doenças na Infância - Edição Fetal e Neonatal* 2018.

25-Mobley RE, Bizzarro MJ. Infecções da corrente sanguínea associadas à linha central na UTIN: sucessos e controvérsias na busca por zero. *Semin Perinatol* 2017; 2017 Apr 12 pii: S0146-0005 (0117) 30019-30018.

26-Verstraete E, Boelens J, De Coen K, et al. Infecções da corrente sanguínea associadas a serviços de saúde em uma unidade de terapia intensiva neonatal durante um período de 20 anos (1992-2011): tendências na incidência, patógenos e mortalidade. *Controle de Infecção & amp; Hospital Epidemiology* 2014; 35: 511-518.

27-Romanelli RMC, Anchieta LM, Mourão MVA, et al. Fatores de risco e letalidade de infecção da corrente sanguínea confirmada em laboratório causada por patógenos não contaminantes da pele em recém-nascidos. *Jornal de Pediatria* 2013; 89: 189-196.

- 28.**-Romanelli RMdC, Anchieta LM, de Almeida Carvalho EA, et al. Fatores de risco para infecção da corrente sanguínea confirmada em laboratório em neonatos submetidos a procedimentos cirúrgicos. *A Revista Brasileira de Doenças Infecciosas* 2014, 18: 400-405.
- 29.**-Takkar VP, Bhakoo ON, Narang A. Sistema de pontuação para a previsão de infecções neonatais precoces. *Indian Pediatr* 1974; 11: 597-600.
- 30.**-Hassan H, Gohil J, R Desai, Mehta R, Chaudhary V. Correlação dos resultados da hemocultura com o escore de sepse e tela de sepse no diagnóstico de septicemia neonatal de início precoce. *Journal of Clinical Neonatology* 2016; 5: 193-198.
- 31.**-Pontrelli G, De Crescenzo F, Buzzetti R, et al. Precisão da procalcitonina sérica para o diagnóstico de sepse em recém-nascidos e crianças com síndrome inflamatória sistêmica: uma meta-análise. *BMC Infect Dis* 2017: 2017 Abr 2024; 2017 (2011): 2302.
- 32.**-Aydin M, Barut S, Akbulut HH, Ucar S, Orman A. Aplicação da Citometria de Fluxo no Diagnóstico Precoce da Sepse Neonatal. *Ann Clin Lab Sci* 2017; 47: 184-190.
- 33.**-Bakhuizen SE, de Haan TR, Teune MJ, et al. Meta-análise mostra que crianças que sofreram sepse neonatal enfrentam um risco aumentado de mortalidade e complicações graves. *Acta Paediatrica* 2014; 103: 1211-1218.

Tabelas

Tabela 1. Incidência de ICSLC por nível de peso em pacientes internados em unidade de terapia intensiva neonatal entre maio de 2014 e dezembro de 2016.

| Peso (g) | ICSLC | Pacientes-dias | DI |
|-----------|-------|----------------|------|
| ≤ 750 | 8 | 798 | 8,77 |
| 751-1000 | 3 | 1141 | 1,75 |
| 1001-1500 | 4 | 1382 | 2,17 |
| 1501-2500 | 16 | 3439 | 4,65 |
| > 2500 | 9 | 2887 | 2,77 |
| Total | 40 | 9647 | 3,73 |

ICSLC: infecção da corrente sanguínea laboratorialmente confirmada; DI: densidade de incidência de ICSLC por 1000 pacientes-dia

Tabela 2. Microrganismos associados à ICSLC entre pacientes na unidade neonatal entre maio de 2014 e dezembro de 2016.

| Microrganismo | ICSLC | % |
|--|-------|------|
| <i>Acinetobacter baumannii</i> | 0 | 0 |
| <i>Candida albicans</i> | 2 | 5,6 |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | 1 | 2,8 |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | 3 | 8,3 |
| <i>Escherichia coli</i> | 1 | 2,8 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 1 | 2,8 |
| <i>Serratia marcescens</i> | 1 | 2,8 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 5 | 13,9 |
| <i>Staphylococcus capitis</i> | 1 | 2,8 |
| <i>Staphylococcus coagulase-negativo</i> | 1 | 2,8 |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> | 18 | 50,0 |
| <i>Staphylococcus haemolyticus</i> | 2 | 5,6 |
| Total | 40 | 100% |

ICSLC: infecção da corrente sanguínea laboratorialmente confirmada

Tabela 3. Distribuição de fatores de risco para infecção da corrente sanguínea laboratorialmente confirmada em pacientes do período neonatal unidade entre maio de 2014 e dezembro de 2016.

| Variáveis | | ICSLC | | | | Total | X ² | valor p |
|-----------------------------------|-----------|----------------------|-------|----------------------|------|-------|----------------|---------------|
| | | Não | % | sim | % | | | |
| PICC | sim | 168 | 43,81 | 24 | 6,3 | 192 | 4,41 | 0,036 |
| | Não | 180 | 46,9 | 12 | 3,1 | 192 | | |
| Sexo | Masculino | 180 | 46,9 | 19 | 4,9 | 199 | 0,18 | 0,671 |
| | Fêmea | 168 | 43,81 | 17 | 4,4 | 185 | | |
| Uso de antimicrobiano | sim | 74 | 19,3 | 8 | 2,1 | 82 | 0,02 | 0,894 |
| | Não | 274 | 71,4 | 28 | 7,3 | 302 | | |
| Cirurgia | sim | 69 | 18 | 17 | 4,4 | 86 | 14,1 | 0,001 *** |
| | Não | 279 | 72,7 | 21 | 5,5 | 298 | | |
| NPT | sim | 146 | 38 | 34 | 8,9 | 177 | 25,6 | 0,001 ** |
| | Não | 202 | 52,6 | 6 | 1,6 | 207 | | |
| Peso ² | | 348 | 90,9% | 35 | 9,1% | 383 | --- | 0,54 |
| Mediana (variação) | | 2275,0 (490-4135) | | 1905,0 (510-3900) | | | | |
| GA ² | | 348 | 90,6% | 36 | 9,4% | 384 | --- | 0,18 |
| Mediana (variação) | | 35 (23-41) | | 34,5 (25-41) | | | | |
| Apgar, dia 1 ² | | 335 | 91,0% | 33 | 9,0% | 368 | --- | 0,11 |
| Mediana (variação) | | 8 (1-10) | | 6 (6-10) | | | | |
| Apgar, dia 5 ² | | 335 | 91,0% | 33 | 9,0% | 368 | --- | 0,51 |
| Mediana (variação) | | 9 (1-10) | | 9 (6-10) | | | | |
| Tempo ATB antes do ICS1 | | 348 | | 36 | | | --- | 0,001 **** |
| Média (SD) | | 0 | 90,6% | 2,5 (8.923) | 9,4% | 384 | | |
| Número de PICC usado ¹ | | 348 | | 36 | | | --- | 0,05 * |
| Média (SD) | | 0,51 (0,550) | | 0,69 (0,525) | 9,4% | 384 | | |
| Tempo ^{a,1} | | 348 | | 36 | | | --- | 0,42 |
| Média (SD) | | 20,18 (19.909) | | 17,42 (13.434) | | | | |

Legenda: ICSLC (infecção da corrente sanguínea confirmada por laboratório); PICC (cateter central de inserção periférica); NPT: nutrição parenteral total; GA (idade gestacional); Min (valor mínimo); Max (valor máximo), antimicrobiano ABT; ¹ teste t; ² teste U de Mann-Whitney; ^a (tempo até a infecção ou tempo até a alta ou morte). ** P0,02; *** P0,0001

Tabela 4 Características do sistema de pontuação para infecções neonatais laboratorialmente confirmadas

| Ponto | LCBI | | Total | Sensibilidade ((IC 95%)) | Especificidade (IC 95%) | PPV (IC 95%) | VPL (IC 95%) |
|--------|------|-----|-------|---------------------------------|------------------------------|-------------------|-------------------|
| | Sim | Não | | | | | |
| ≥ 0 | 40 | 344 | 384 | 100% | 0% | 10,40% | – |
| <0 | 0 | 0 | 0 | (100 a 100%) | (0 a 0%) | (7,4 a 13,5%) | |
| ≥ 1,10 | 35 | 176 | 211 | 87,50% | 48,80% | 16,60% | 97,10% |
| <1,10 | 5 | 168 | 173 | (77,3 a 97,7%) | (43,6 a 54,1%) | (11,6 a 21,6%) | (94,6 a 99,6%) |
| ≥ 1,95 | 34 | 143 | 177 | 85,00% | 58,40% | 19,20% | 97,10% |
| <1,95 | 6 | 201 | 207 | (73,9 a 96,1) | (53,2 a 63,6) | (13,4 a 25,0) | (94,8 a 99,4) |
| ≥ 3,05 | 18 | 34 | 52 | 45,00% | 90,10% | 34,60% | 93,40% |
| <3,05 | 22 | 310 | 332 | (29,6 a 60,4) | (87,0 a 93,3) | (21,7 a 47,5) | (90,7 a 96,0) |

Legenda: ICSLC (infecção da corrente sanguínea confirmada em laboratório); IC95%: intervalo de confiança

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier do infecção da corrente sanguínea, laboratorialmente confirmada em unidade neonatal, de maio de 2014 a dezembro de 2016.

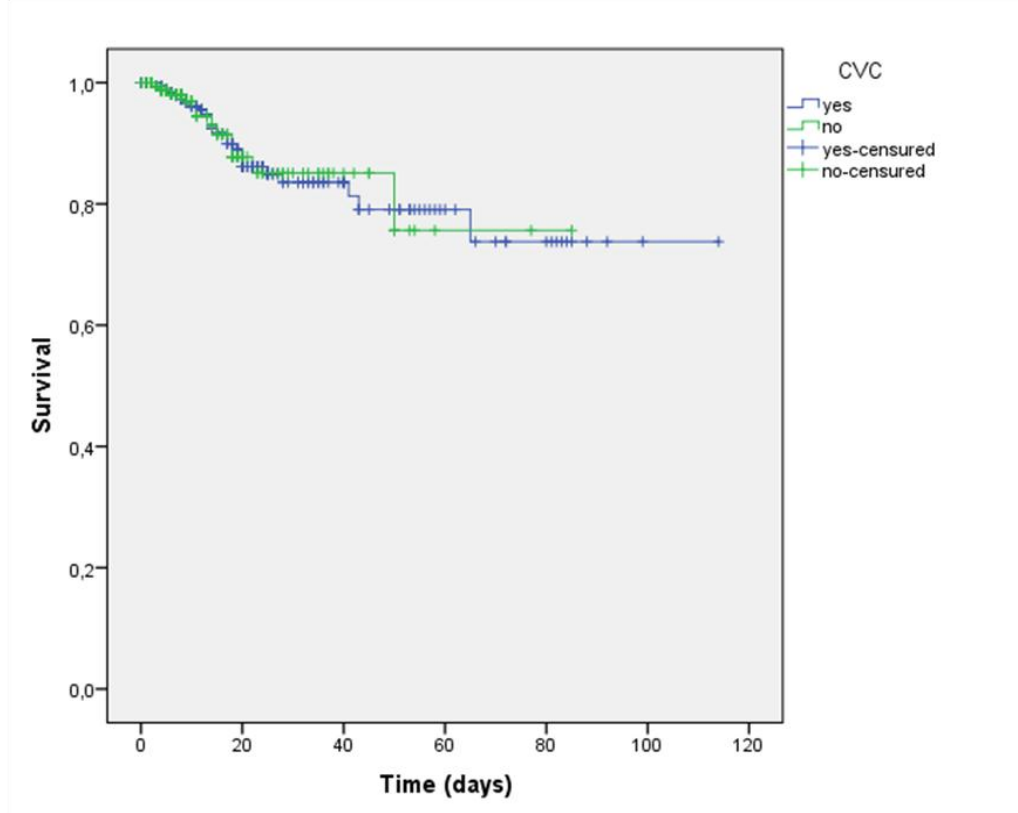
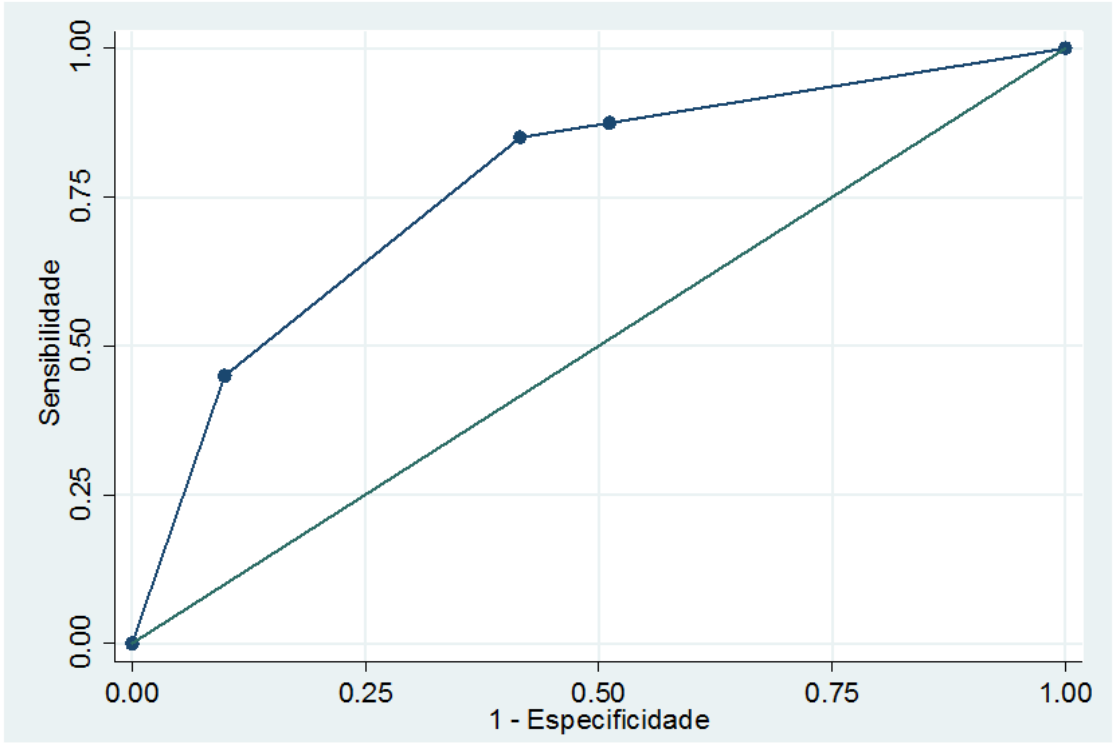


Figura 2 : Curvas das características operacionais do receptor para infecções da corrente sanguínea laboratorialmente confirmadas de acordo com as pontuações de escore clínico



5.2 Artigo Original 2

Introdução

Unidades de terapia intensiva neonatal (UTIN) têm direcionado esforços para implementar ações de prevenção infecção da corrente sanguínea associada a cateteres centrais (ICSAC) com o permanente compromisso de reduzir suas taxas de incidência e alcançar a melhoria da qualidade da assistência ao neonato¹⁻⁴.

Apesar disso, os relatórios nacionais⁵ e internacionais⁶ mostram que a ICSAC está associada ao aumento de morbimortalidade e tempo de internação⁷ e a busca pela redução da baixa densidade de incidência dessas infecções ainda permanece um desafio para as equipes assistenciais.

Um estudo de coorte prospectivo em 33 unidades de terapia intensiva pediátrica de 16 países que fazem parte do Consórcio Internacional de Controle de Infecção Nosocomial (em inglês – International Nosocomial Infection Control Consortium - INICC) verificou que as taxas de ICSAC foram semelhantes em hospitais privados, públicos ou universitários (7,3 versus 8,4 ICSAC por 1.000 cateteres-dia. Em países de baixa renda média as taxas foram superiores aos países de baixa renda ou países de renda média alta (12,2 vs. 5,5 ICSAC por 1.000 cateteres - dia [p <0,02 vs. 7,0; p <.001])⁸.

Folgori et al⁹ em revisão sistemática relatou valores incidência de ICSAC em neonatos entre 3,2 a 21,8 ICSAC/1000 cateteres-dia. Os resultados da vigilância de infecções em uma UTIN em Nápoles, Itália, durante 2006-2010 também mostram incidência de ICSAC com valores de 4,5 a 11,6 por 1.000 cateteres-dia maior em pacientes de baixo peso ao nascer¹⁰. Nos EUA, de acordo com o *National Healthcare Safety Network (NHSN)*¹¹ do *Centers of Disease and Control (CDC)* a incidência de ICSAC em população neonatal variou de 0,7 a 2,1 por 1.000 cateteres-dia⁶.

No Brasil, dados de 2015 revelaram que a densidade de incidência de ICSAC em de pacientes internados em UTIN variou de 6,0 a 8,6/ 1.000 cateteres-dia, sendo maior em pacientes com menos de 1.000g^{12, 13}.

Estudos indicam que os principais fatores de risco para infecção da corrente sanguínea associada a um cateter são hospitalização prolongada antes da inserção do cateter venoso central, duração prolongada do cateterismo, contaminação durante inserção e manutenção do cateter, prematuridade, número reduzido, de enfermeiros em relação à pacientes uso de nutrição parenteral total¹⁴.

Evidências mostram que manter boa adesão a pacotes de intervenção, chamados *bundles*, é fator decisivo para alcançar a redução de ICSAC¹⁵⁻¹⁷. Uma redução de em 77% da incidência de ICSAC, de 4,1 para 0,3 ICSAC/1000 cateteres-dia, foi observada em um estudo de intervenção em UTIN de Boston, Massachusetts. As medidas de intervenção englobaram a criação de uma equipe de melhoria da qualidade específica para a UTIN; aperfeiçoamento das práticas de inserção e manutenção de linha de infusão em conformidade com intervenções específico da unidade neonatal; revisão de processos de documentação e auditoria; incentivo a processo de decisão multidisciplinar; educação e treinamento de pessoal de acordo com as diretrizes de melhores práticas e colaboração interinstitucional. A adesão às auditorias por meio de *checklist* dos procedimentos de inserção e manutenção de CVC foi de 78% a 100% respectivamente, com taxas médias de conformidade de 97% e 91%¹⁸.

Objetivo

Investigar os fatores de risco para ocorrência de infecção da corrente sanguínea associada à inserção do cateter central de inserção periférica (PICC) e avaliar o tempo de permanência do CVC sem infecção em unidade neonatal

Método

Desenho, período e local de realização do estudo

Trata-se de um estudo de coorte concorrente, realizado na unidade neonatal hospital universitario do Estado de Minas Gerais, no período compreendido entre maio de 2014 e dezembro de 2016.

O hospital em que foi realizado o estudo é universitário, público e geral que realiza atividades de ensino, pesquisa e assistência, sendo referência no sistema municipal e estadual de Saúde no

atendimento aos pacientes portadores de patologias de média e alta complexidade. Possui Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) formalmente nomeada cujos membros executores realizam sistematicamente a vigilância epidemiológica de eventos infecciosos e não infecciosos de acordo com as normas legais vigentes¹⁹. A unidade neonatal conta com 20 leitos ativos de terapia intensiva e 8 leitos de cuidados intermediários²⁰.

População estudada

A população do estudo foi constituída por todos os recém-nascidos, que tiveram cateter venoso central de inserção periférica (PICC) inserido durante sua internação.

Crítérios de inclusão

Foram incluídos os pacientes com cateteres venosos centrais de inserção periférica (PICC) que tiveram formulário completo de acompanhamento da inserção em pacientes admitidos na Unidade Neonatal .

Crítérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes sem CVC ou pacientes com cateteres arteriais, ou cateter inseridos em veias periféricas, ou cateteres de curta ou longa permanência que não fossem PICC e aqueles pacientes com CVC inseridos e manipulados em outras unidades de internação ou outros hospitais.

Tamanho da amostra

A amostra constituiu-se de amostra não probabilística, e compreendeu todos os 213 recém-nascidos que tiveram cateter PICC instalados durante sua internação no período do estudo.

Definições

Para a notificação de infecções foram utilizados apenas os critérios padronizados estabelecidos pelo *National Healthcare Safety Network (NHSN)*²¹ do *Centers of Disease and Control (CDC)*.

Evento infecção da corrente sanguínea associada a cateter

O termo “infecção da corrente sanguínea associada a cateter” (ICSAC) foi utilizado para definir infecção sanguínea com isolamento de microrganismo em hemocultura em paciente que teve cateter central inserido há pelo menos 48h após a admissão na UTIN²² e em casos que o microrganismo não esteve relacionado a processo infeccioso em outra topografia. Se o CVC estava inserido por mais de dois dias corridos e depois foi removido, a data do desfecho (infecção da corrente sanguínea) deve ser o dia de retirada do CVC ou o dia seguinte da retirada do CVC para ser considerada ICSAC²³.

Os critérios do NHSN estabelecem que a infecção da corrente sanguínea com confirmação laboratorial (ICSLC) é definida quando o paciente menor de um ano de idade tem pelo menos um dos seguintes sinais ou sintomas: febre ($> 38.0^{\circ}\text{C}$), hipotermia ($<36^{\circ}\text{C}$), apneia ou bradicardia e há isolamento de microrganismo patogênico em uma ou mais hemoculturas e o microrganismo não está relacionado a processo infeccioso em outra topografia. A infecção da corrente sanguínea pode ser definida quando há micro-organismos contaminantes comuns da pele (incluindo *Staphylococcus* coagulase negativa, *Difteroides*, *Propriobacterium* spp., *Bacillus* spp., *Micrococcus*), isolados em pelo menos duas hemoculturas colhidas em ocasiões separadas, com intervalo máximo de 48 horas entre as coleta²¹.

Indicadores

Foi avaliado o indicador de densidade de incidência de ICSAC, que é a razão do número de pacientes submetidos a um procedimento de risco e que desenvolveram infecção da corrente sanguínea pelo número de neonatos com cateter venoso central-dia por 1000 (somatória do número de recém-nascidos com CVC a cada dia). Em neonatos com mais de um cateter concomitante será contado na vigilância diária somente um Cateter-dia¹³.

Variáveis do estudo

Variáveis independentes

A partir do formulário padronizado de inserção do PICC foram consideradas as seguintes variáveis para o estudo:

- Número de enfermeiros responsáveis pela inserção (se um ou dois e mais enfermeiros);
- Motivo da inserção (para nutrição parenteral ou para administração de drogas vasoativas ou hidratação);
- Vaso puncionado (se femoral e safena ou outros locais de punção)
- Posicionamento do cateter na radiografia do segmento onde ele foi inserido (central ou não);
- Preenchimento do *checklist* de inserção do cateter (sim ou não);
- Tempo total de permanência do PICC conforme critérios do NHSN: medido pela soma dos tempos de todos os cateteres utilizados, excluindo da soma os tempos dos cateteres múltiplos simultâneos (intercessões);
- Desfecho final (ou tempo de sobrevivência): tempo de permanência PICC até ocorrência da infecção ou até alta ou óbito em pacientes sem ICSAC.

Variável dependente

Infecção da corrente sanguínea com confirmação laboratorial (ICSLC) de acordo com os critérios NHSN

Foram adotados os critérios do NHSN que estabelecem que a infecção da corrente sanguínea com confirmação laboratorial (ICSLC) que é definida quando o paciente menor de um ano de idade tem pelo menos um dos seguintes sinais ou sintomas: febre ($> 38.0^{\circ}\text{C}$), hipotermia ($< 36^{\circ}\text{C}$), apneia ou bradicardia e há isolamento de microrganismo patogênico em uma ou mais hemoculturas e o microrganismo não está relacionado a processo infeccioso em outra topografia. A infecção da corrente sanguínea pode ser definida quando há micro-organismos contaminantes comuns da pele (incluindo *Staphylococcus* coagulase negativa, *Difteroides*, *Propriobacterium* spp., *Bacillus* spp., *Micrococcus*) isolados em pelo menos duas hemoculturas colhidas em ocasiões separadas, com intervalo máximo de 48 horas entre as coletas²⁴.

Coleta de dados

As variáveis foram sistematicamente coletadas e seguiram as recomendações da Portaria 2616/98 do Ministério da Saúde¹⁹, que regulamenta sobre infecções hospitalares e inclui dados que permitem cálculos dos indicadores preditores e epidemiológicos de IRAS, indicadores microbiológicos e indicadores de uso de antimicrobianos.

A coleta dessas informações foi realizada de forma sistemática e prospectivamente, por meio de dados de prontuário dos pacientes, além de dados epidemiológicos de acordo com a rotina de vigilância epidemiológica realizada por profissional capacitado e treinado da CCIH na unidade neonatal, que é a própria pesquisadora.

Para notificação de ICSAC foi considerada a informação contida na evolução clínica do paciente e os resultados laboratoriais de hemoculturas, de acordo com os critérios do *National Healthcare Safety Network (NHSN)*²¹ do *Centers of Disease and Control (CDC)*.

Os dados dos referentes à inserção dos cateteres venosos centrais de inserção periférica (PICC) foram obtidos dos formulários de coleta de dados de inserção e manutenção dos cateteres centrais que são preenchidos pelos enfermeiros da UCPN conforme treinamento e rotina interna deste setor, ação já padronizada no hospital em que foi realizado o estudo e utilizados na unidade neonatal desde 2005 sendo digitados pelo pesquisador.

Análise estatística

Base de dados

A base de dados foi digitada no software Excel e a análise estatística foi realizada utilizando-se o programa SPSS, versão 20.

Análise descritiva dos dados

Os dados foram apresentados em frequência absoluta e percentuais para as variáveis categóricas e em medidas de tendência central (média e mediana) e medidas de variabilidade (máximo, mínimo e desvio-padrão).

Análise univariada

Para análise comparativa de variáveis entre o grupo com e sem ICSLC foram utilizados o teste do qui-quadrado (variáveis categóricas) e o teste t de Student (variáveis contínuas de dispersão normal) ou Mann-Whitney (variáveis contínuas de dispersão não normal).

Análise multivariada

A regressão logística foi utilizada para análise de fatores de risco. Para seleção das variáveis a serem analisadas considerou-se o valor-p $<0,20$. Para as medidas de risco, foram realizadas comparações de proporção e calculado o *Odds Ratio* (OR), cuja amplitude de variação foi expressa pelo cálculo do Intervalo de Confiança 95%. A significância final foi considerada com $p < 0,05$. O Teste Hosmer-Lemeshow foi utilizado para avaliar a qualidade do ajuste do modelo, sendo considerado um bom ajuste, valores de $p > 0,05$.

Análise de sobrevivência

Foi utilizado o método de Kaplan-Meier associado ao resultado do teste log-rank para verificar o tempo de permanência do PICC em relação à ocorrência de ICSAC. Foi considerado o tempo da inserção até a ocorrência da ICSAC ou tempo da inserção até a retirada do PICC.

Considerações éticas

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo comitê de ética e Pesquisa em seres humanos COEP/UFMG. Parecer na CAAE 33343914.3.0000.5149

Resultados

Foram incluídos 213 pacientes, ou seja, 7.929 pacientes-dia. A maioria foi do gênero masculino (51,2%) e a média da idade gestacional ao nascimento foi de 33 (DP 4,4) semanas. A média de peso foi de 1885 (DP 890,9) gramas, com prevalência de 82,6% de recém-nascidos com peso ao nascimento maior que 1.000 gramas.

Neste grupo de pacientes ocorreram 33(15,5%) ICSAC, ou seja, densidade de incidência de 10,56 por 1000 cateter-dia. Os microrganismos associados à infecção foram na maioria *S.*

coagulase negativo (57,6%), 2,8% *S. aureus*, 1,4% *K. pneumoniae*, além de *E. cloacae*, *E. faecalis*, *E. coli* e *Streptococcus agalactiae* (15,5%).

Verificou-se que 55 (25,8%) fizeram uso de algum antimicrobiano antes da data da confirmação laboratorial da ICSAC, 44 (20,7%) foram submetidos a procedimento cirúrgico e 161 (75,6%) utilizaram nutrição parenteral total. Esses fatores não foram significativamente associados a maior risco para infecção ($p>0,05$).

Foram 230 dispositivos instalados por punção percutânea, com 3.123 cateteres-dia, sendo que 16 (7,5%) tiveram mais de um PICC.

Os enfermeiros realizaram 226 inserções, sendo 165 (71,7%) com a participação de dois enfermeiros e outros 4 foram inseridos por médico.

A principal indicação de inserção do cateter (49,6%) foi a necessidade de nutrição parenteral. A administração de soroterapia, aminas, drogas vasoativas dentre outros medicamentos motivou a instalação de outros 48,7% dos cateteres centrais. O motivo de inserção de 1,7% dos cateteres não foi informado, apesar de constar no formulário padronizado.

Após a inserção, 134 (58,3%) cateteres estavam localizados no terço inferior da veia cava superior ou inferior, em posição central, conforme evidenciado pela avaliação radiológica.

O registro de inserção dos cateteres PICC em *checklist* foi realizado em 226 (%) procedimentos, portanto a informação sobre o cumprimento do *bundle* não foi obtida em 4 (1,7%) dos procedimentos.

No teste de hipóteses de variáveis categóricas pela análise univariada foi observada diferença estatisticamente significativa em relação à IAC quanto vaso puncionado ($p=0,03$) e posicionamento do cateter na avaliação radiológica ($p=0,04$) (Tabela 1).

Tabela 1 Fatores de risco (variáveis categóricas) para infecção associados à CVC pela análise univariada

| Variável | ICSLC | | | | | X ² | P valor | OR | 95% I.C |
|----------|-------|---|-----|---|-------|----------------|------------|----|---------|
| | Não | % | Sim | % | Total | | | | |
| | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | Inferior | Superior |
|---|-----------------------|-----|-------|----|-------|-----|------|------|------|------|----------|----------|
| Número de enfermeiros na inserção | Um | 49 | 21,68 | 12 | 5,31 | 61 | 1,72 | 0,18 | 0,59 | 0,27 | 1,29 | |
| | Dois | 144 | 63,72 | 21 | 9,29 | 165 | | | | | | |
| | Não informado | 4 | 1,7 | | | | | | | | | |
| Motivo da inserção | NPT | 95 | 42,04 | 19 | 8,41 | 114 | 0,78 | 0,37 | 0,71 | 0,33 | 1,5 | |
| | SG TIG>4; aminas; ATB | 98 | 43,36 | 14 | 6,19 | 112 | | | | | | |
| | Não informado | 4 | 1,7 | | | | | | | | | |
| Vaso puncionado | Femoral e safena | 17 | 7,52 | 7 | 3,1 | 24 | 4,56 | 0,03 | 0,35 | 0,13 | 0,94 | |
| | Outros | 176 | 77,88 | 26 | 11,5 | 202 | | | | | | |
| | Não informado | 4 | 1,7 | | | | | | | | | |
| Posicionamento do cateter a radiografia | Central | 109 | 48,23 | 25 | 11,06 | 134 | 4,34 | 0,04 | 0,41 | 0,17 | 0,96 | |
| | Não central | 84 | 37,17 | 8 | 3,54 | 92 | | | | | | |
| | Não informado | 4 | 1,7 | | | | | | | | | |
| Checklist preenchido | Sim | 193 | 85,4 | 33 | 14,6 | 226 | 0,68 | 0,4 | 0,85 | 0,81 | 0,90 | |
| | Não | 4 | 1,77 | 0 | 0 | 4 | | | | | | |

Legenda: NPT (nutrição parenteral); SG (soro glicosado); TIG (taxa de infusão de glicose); ATB (antimicrobiano); IAC (infecção da corrente sanguínea associada a cateter)

O tempo de permanência do PICC foi em média 13,58 (DP 12,48) dias, com mediana de 11 dias. No grupo com infecção a média do tempo de permanência do PICC foi de 18,09 dias (DP 15,78) e sem infecção 12,82 (DP 11,72). No teste de hipóteses de variáveis quantitativas univariada, o tempo de permanência do CVC não apresentou diferença estatística significativa em relação à ocorrência de ICSAC ($p=0,058$).

A análise de regressão logística verificou que pacientes que tiveram o PICC em posicionamento periférico na radiografia do segmento onde ele foi inserido tem 2,38 mais chances de ter ICSAC. A cada aumento de um dia do tempo de permanência do PICC, aumenta em 3 por cento a chance de ter infecção. O teste de Hosmer e Lemeshow de ajuste do modelo foi de 0,63.

Tabela 2 Fatores de risco para infecção associados a CVC pela análise multivariada

| Variáveis | Coefficiente | OR | 95%I.C. | p valor |
|-----------|--------------|----|---------|---------|
|-----------|--------------|----|---------|---------|

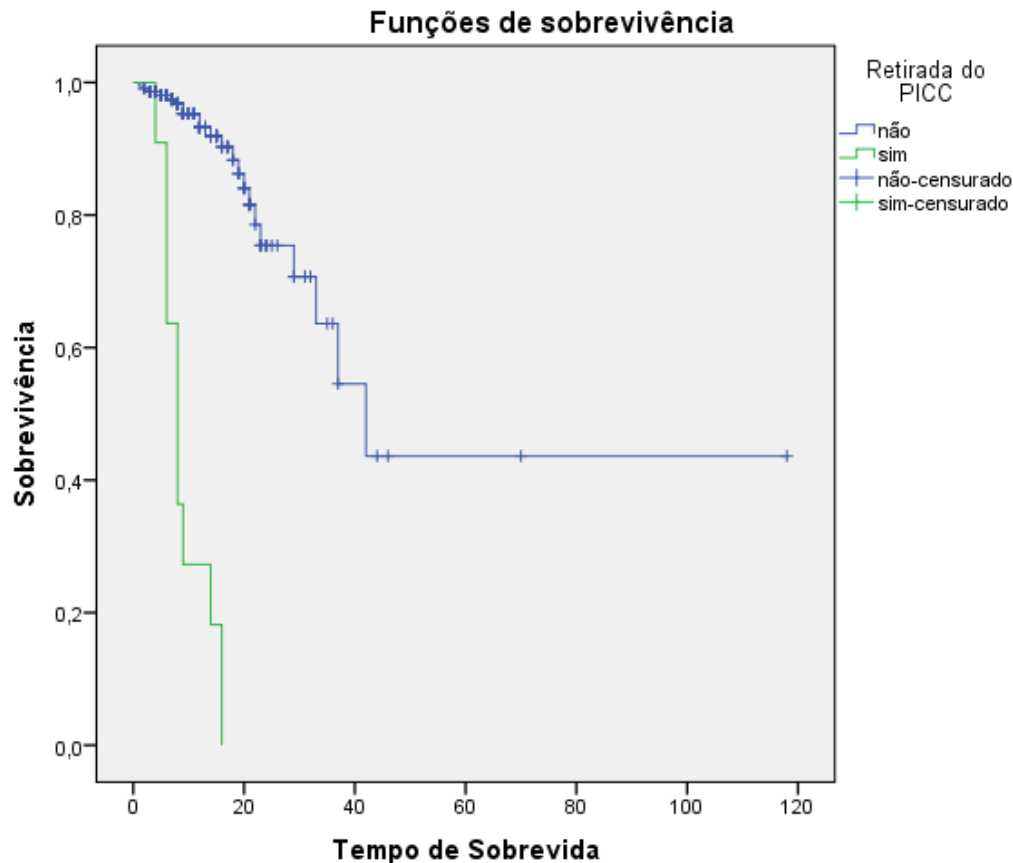
| | | | Inferior | Superior | |
|---|-------|------|----------|----------|-------|
| Posicionamento | -0,88 | 2,38 | 1,02 | 5,55 | 0,044 |
| Tempo de permanência do CVC (dias) | 0,03 | 1,03 | 1,00 | 1,05 | 0,048 |

Legenda: OR (odds ratio); I.C. (intervalo de confiança)

Observou-se que no grupo com infecção, todos retiraram o cateter ao final do seguimento, sendo que permaneceram com o PICC em média por 9,18 (DP 1,27) dias e 44% dos pacientes que não tiveram a ICSAC permaneceram em média por 67, 19 (DP 11,18) dias com o cateter.

O teste de log rank para comparação das curvas de sobrevivência dos pacientes que retiraram ou não o PICC apresentou p-valor <0,001, indicando que há associação entre a retirada do cateter e a ocorrência de infecção, assim como no modelo de Cox ajustado (Hazard Ratio 18,26 [IC95% 7,98 a 41,76]; p<0,001).

Figura 1 Curva da ocorrência de retirada do CVC por ICSLS em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal de maternidade de referência.



Discussão

O cateter venoso central é um dispositivo comumente utilizado durante o tratamento de pacientes internados em UTIN por ter várias aplicações terapêuticas, tais como a administração de soluções, antimicrobianos, hemoderivados e nutrição parenteral²⁵. Entretanto seu uso está associado a maior risco para infecção como foi observado neste e em outros estudos. A densidade de incidência da ICSAC foi 10,56 de por 1000 cateter-dia. um estudo de revisão sistemática verificou uma variação de ICSAC de 1,36 a 31,6 por 1000 Cateteres dia em e os resultados de vigilância epidemiológica de países da América Latina, Europa, Mediterrâneo Oriental, Sudeste Asiático e Pacífico Ocidental repotaram uma variação de 8,3 a 15,43 por 1000 Cateteres dia em UTIN. As diferentes definições de ICSAC, de cuidados na inserção e manutenção dos CVC podem justificar tal variação^{4,5}.

A constituição da equipe de inserção é fortemente recomendada por estudos bem desenhados, sejam eles experimentais, observacionais (como neste estudo) clínicos e epidemiológicos^{23, 26, 27}. Em população neonatal estudos verificaram que o risco de complicações relacionadas ao

CVC diminui significativamente quando a equipe de inserção dedica-se a receber treinamento específico, padroniza condutas relacionadas à inserção e manutenção do CVC e é responsável pelo conhecimento e manutenção das taxas baixas de ICSAC^{7, 16, 28}. Na UTIN do presente estudo não há uma equipe específica de inserção de cateter, mas a equipe assistencial tem como definição que o procedimento seja realizado preferencialmente por dois enfermeiros.

Foi observada associação à ICSAC quando o vaso foi puncionado foi a veia femoral ou safena ($p=0,03$). Conforme estudo retrospectivo em UTIN, cateteres puncionados em extremidades inferiores estão associados com risco significativamente aumentados de infiltração e flebite em neonatos com gastrosquise durante a redução de silo e dentro de cinco dias após o fechamento abdominal ($p<0,01$)²⁹. Outro estudo de retrospectivo dos registros PICC de 559 neonatos com 626 PICCs de uma UTIN nos Estados Unidos verificou que, entre os locais de inserção PICC das extremidades superiores e inferiores, não houve diferença significativa em relação às complicações que exigiram a remoção de PICC³⁰. A escolha da veia ou local de inserção do PICC em recém-nascidos deve avaliar o tipo e tempo da terapia prescrita, avaliar as condições do paciente (diagnóstico, comorbidades, veias apropriadas, condições da pele e histórico de punções prévias) dentre outros fatores²⁶.

O posicionamento periférico do cateter à radiografia foi associado à ICS, entretanto um estudo prospectivo em UTIN de São Paulo, Brasil, mostrou que 12,6% dos PICC puncionados estavam em posição não central mas não houve associação com a ocorrência de infecção³¹. Jain et al³² verificou que o tempo total da permanência do PICC foi semelhante entre o grupo em que o posicionamento da ponta do CVC estava central e o grupo de posicionamento periférico. Estes últimos apresentaram maiores taxas de complicações, remoções não eletivas e menor tempo até a ocorrência de complicações, entretanto a infecção da corrente sanguínea não estava relacionada à posição da ponta do cateter.

O cumprimento do *bundle* de inserção foi registrado como adequado em todos os 230 procedimentos. Em se tratando das condutas com pacientes adultos sabe-se que as estratégias utilizadas pelos *bundles*, que incluem higiene das mãos, uso de máxima barreira de precaução, antisepsia da pele com clorexidina, escolha do melhor local para punção e revisão diária da necessidade do cateter, são eficazes para impactar as taxas de infecção^{23, 27, 33}. A implementação das recomendações do INICC, de abordagem multidimensional foi associada a redução

significativa da taxa de ICSAC em quatro UTI de pacientes adultos de 12,9 para 3,5 infecções por 1000 Cateter-dia⁸.

No Brasil, um estudo de intervenção que utilizou protocolo baseado nas recomendações do CDC em um *bundle* para prevenção de infecções na inserção e manutenção de CVC verificou diminuição das taxas de ICS de 23.4 para 14.7 por 1000 pacientes dia ($p = 0.04$). A taxa de incidência geral de infecção da corrente sanguínea tardia neste estudo foi de 23,0 / 1000 Cateter-dia³.

Em relação à população neonatal estudos mostram que a aplicação de *bundles* traz resultados positivos, mas ainda é necessário mais estudos para elucidar quais os elementos que compõem o *bundle* são essenciais para seu sucesso, ou qual a combinação dessas práticas é mais eficaz para reduzir as taxas em unidades de cuidado com recém-nascidos^{4, 34}. Smolders et al³⁵, em estudo de revisão, mostrou que apesar do número limitado de estudos em população neonatal e da variação dos elementos incluídos nos *bundles*, todos eles mostraram efeito positivo sobre a ocorrência de CLABSI em pacientes de UTIN. A implementação das recomendados do CDC para inserção em manutenção de CVC foram adotadas por treze UTIN da Carolina do Norte, EUA, atingiu uma redução de 71% na taxa de ICSAC, da média de 3,94 infecções por 1000 Cateter-dia para 1,16 infecções por 1000 Cateter-dia, conseguindo adesão 93% ao componente de inserção e de 68% ao componente de manutenção do CVC².

O perfil do paciente internado na UTIN requer a administração de soluções por tempo prolongado e o CVC acaba sendo necessário, apesar dos riscos associados à sua instalação. Verificou-se que no grupo com infecção a média do tempo de permanência maior que no grupo sem infecção ($p < 0,001$). Nos EUA, um trabalho discutiu por que cateters que permanecem por mais tempo podem aumentar o risco de infecção da corrente sanguínea associada a cateter em pacientes com PICC. Os autores destacam que o risco diário ou a chance de ICSAC não são constantes e podem aumentar de forma não linear ao longo do tempo e que são necessários mais estudos para confirmar se existe um limite de tempo para além do qual o risco diário de ICS para pacientes com PICC³⁶.

Neste estudo, pacientes com suspeita de IAC retiraram o PICC com menos tempo. Um estudo de revisão do *Cochrane Neonatal Review Group* para determinar o efeito da remoção precoce de CVC versus remoção programada de CVC na morbidade e mortalidade em recém-nascidos

com infecções da corrente sanguínea. Não há ensaios clínicos randomizados para informar a prática. Estudos de coorte retrospectivos sugerem que a remoção precoce do CVC está associada com um menor risco de infecção persistente, mas recomenda-se interpretar esses achados com cautela por causa de vieses inerentes ao desenho do estudo³⁷. No entanto, sabe-se que maior permanência está associada à infecção e por isso retirada oportuna, tão logo não seja mais necessário.

O desenho deste estudo representa uma vantagem já que são poucos os estudos observacionais sobre a ICSAC em população neonatal^{4, 14}, apesar de ter a limitação de ter sido realizado em uma única instituição de saúde.

Conclusão

Apesar dos cuidados da equipe assistencial no processo de inserção do PICC, a escolha do local de punção do acesso e melhoria da técnica para que o posicionamento fique central à radiografia e o reforço quanto à verificação diária da necessidade do CVC poderiam contribuir para a redução das taxas de ICSAC.

O registro das condutas de prevenção durante a inserção e manutenção do PICC, com disponibilização de relatórios periódicos para a equipe assistencial da UTIN e a padronização da colocação do CVC por todos os profissionais é importante. Além disso, a padronização dos cuidados para manutenção do CVC é essencial para a melhoria das taxas de infecção.

Referências

- 1) Payne NR, Barry J, Berg W, Brasel DE, Hagen EA, Matthews D, et al. Sustained reduction in neonatal nosocomial infections through quality improvement efforts. *Pediatrics*. 2012;129(1):e165-73. Epub 2011 Dec 5.
- 2) Fisher D, Cochran KM, Provost LP, Patterson J, Bristol T, Metzguer K, et al. Reducing central line-associated bloodstream infections in North Carolina NICUs. *Pediatrics*. 2013;132(6):e1664-71. doi: 10.542/peds.2013-00. Epub Nov 18.
- 3) Resende DS, Peppe ALG, dos Reis H, Abdallah VOS, Ribas RM, Gontijo Filho PP. Late onset sepsis in newborn babies: epidemiology and effect of a bundle to prevent central line associated bloodstream infections in the neonatal intensive care unit. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2015;19(1):52-7.

- 4) Payne V, Hall M, Prieto J, Johnson M. Care bundles to reduce central line-associated bloodstream infections in the neonatal unit: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2017.
- 5) Rosenthal VD, Al-Abdely HM, El-Kholy AA, AlKhawaja SAA, Leblebicioglu H, Mehta Y, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium report, data summary of 50 countries for 2010-2015: Device-associated module. *American journal of infection control*. 2016;44(12):1495-504.
- 6) Dudeck MA, Edwards JR, Allen-Bridson K, Gross C, Malpiedi PJ, Peterson KD, et al. National Healthcare Safety Network report, data summary for 2013, Device-associated Module. *American journal of infection control*. [doi: 10.1016/j.ajic.2014.11.014].43(3):206-21.
- 7) Mobley RE, Bizzarro MJ. Central line-associated bloodstream infections in the NICU: Successes and controversies in the quest for zero. *Semin Perinatol*. 2017;2017 Apr 12. pii(10):S0146-005(17)30019-8.
- 8) Rosenthal VD, Lynch P, Jarvis WR, Khader IA, Richtmann R, Jaballah NB, et al. Socioeconomic impact on device-associated infections in limited-resource neonatal intensive care units: findings of the INICC. *Infection*. 2011;2011 Oct;39(5):439-50. doi(2011 Jul 6):10.1007/s15010-011-0136-2.
- 9) Folgore L, Bielicki J, Sharland M. A systematic review of strategies for reporting of neonatal hospital-acquired bloodstream infections. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013;4:4.
- 10) Crivaro V, Bogdanovic L, Bagattini M, Iula VD, Catania M, Raimondi F, et al. Surveillance of healthcare-associated infections in a neonatal intensive care unit in Italy during 2006-2010. *BMC Infect Dis*. 2015(10):2015 Mar 25;15:152.
- 11) Edwards AM. National Healthcare Safety Network (NHSN) Report, Data Summary for 2013, Device-associated Module. *American journal of infection control*. 2015;43(3):206-21.
- 12) ANVISA. Boletim Informativo Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde: Infecção primária da corrente sanguínea: análise do indicador nacional das unidades de terapia intensiva brasileiras no ano de 2013. Brasília: Ministério da Saúde 2014.
- 13) BRASIL MDS, SANITÁRIA ANDV. Critérios Diagnósticos de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde Neonatologia (Módulo 3). MINISTÉRIO DA SAÚDE; 2013 [cited 2015 25/03/2017]; Available from: <http://portal.anvisa.gov.br>.
- 14) Rosado V, Camargos PAM, Anchieta LM, Bouzada MCF, Oliveira GM, Clemente WT, et al. Risk factors for central venous catheter-related infections in a neonatal population - systematic review. *J Pediatr (Rio J)*. 2017 Aug 30. pii(10):S0021-7557(17)30782-9.
- 15) Furuya EY, Dick A, Perencevich EN, Pogorzelska M, Goldmann DA, Stone PW. Central Line Bundle Implementation in US Intensive Care Units and Impact on Bloodstream Infections. *PLoS One*. 2011 Jan 18, 2011;6(1):e154452.
- 16) Holzmann-Pazgal G, Kubanda A, Davis K, Khan AM, Brumley K, Denson SE. Utilizing a line maintenance team to reduce central-line-associated bloodstream infections in a neonatal intensive care unit. *J Perinatol*. 2012 Apr;32(4):281-6. doi(2011 Oct 20):10.1038/jp.2011.91.

- 17) Sengupta A, Lehmann C, Diener-West M, Perl TM, Milstone AM. Catheter Duration and Risk of CLA-BSI in Neonates With PICCs. *Pediatrics*. 2010 April 1, 2010;125(4):648-53.
- 18) Erdei C, McAvoy LL, Gupta M, Pereira S, McGowan EC. Is zero central line-associated bloodstream infection rate sustainable? A 5-year perspective. *Pediatrics*. 2015;135(6):e1485-93. doi: 10.542/peds.2014-523. Epub 5 May 18.
- 19) Brasil MdE. Dimensionamento de serviços assistenciais dos Hospitais Universitários Federais Ebsehr. 2017 27/03/2017.
- 20) BRASIL MdS. PORTARIA Nº 2616, DE 12 DE MAIO DE 1998. 1998 28/03/2017.
- 21) (NHSN) CNHSN. Central Line-Associated Bloodstream Infection (CLABSI) protocol. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention (CDC); 2017 [cited 2017 01/07/2017]; Bloodstream Infection Event (Central Line-Associated Bloodstream Infection and non-central line-associated Bloodstream Infection)]. Available from: <https://www.cdc.gov/nhsn/acute-care-hospital/clabsi/index.html>.
- 22) Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2009 01, Julho, 2009;49:1-45.
- 23) O'Grady N P, al. e. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections, 2011. *American Journal of Infection Control (AJIC)*. 2011;39(4):S1-S34.
- 24) Prevention CCfDCa, (NHSN) NHSN. Bloodstream Infection Event (Central Line-Associated Bloodstream Infection and non-central line-associated Bloodstream Infection). 2017 january 2017.
- 25) Brachine JDP, Peterlini MAS, Pedreira MdLG. Método bundle na redução de infecção de corrente sanguínea relacionada a cateteres centrais: revisão integrativa. *Revista Gaúcha de Enfermagem*. 2012;33:200-10.
- 26) Gorski LA. The 2016 Infusion Therapy Standards of Practice. *Home Healthcare Now*. 2017;35(1):10-8.
- 27) Institute HI. Prevent central line-associated blood steam infections. 2013.
- 28) Taylor JE, McDonald SJ, Tan K. Prevention of central venous catheter-related infection in the neonatal unit: a literature review. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. [doi: 10.3109/14767058.2014.949663]. 2015 2015/07/03;28(10):1224-30.
- 29) Ma M, Garingo A, Jensen AR, Bliss D, Friedlich P. Complication risks associated with lower versus upper extremity peripherally inserted central venous catheters in neonates with gastroschisis. *J Pediatr Surg*. 2015;2015 Apr;50(4):556-8. doi(2014 Dec 17):10.1016/j.jpedsurg.2014.08.026.
- 30) Wrightson DD. Peripherally inserted central catheter complications in neonates with upper versus lower extremity insertion sites. *Adv Neonatal Care*. (10):2013 Jun;13(3):198-204.

- 31) Costa P, Bueno M, Alves AM, Kimura AF. Incidence of nonelective removal of percutaneously inserted central catheters according to tip position in neonates. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2013;42(3):348-56. doi: 10.1111/552-6909.12030. Epub 2013 Apr 11.
- 32) Jain A, Deshpande P, Shah P. Peripherally inserted central catheter tip position and risk of associated complications in neonates. *J Perinatol*. 2013;2013 Apr;33(4):307-12. doi(2012 Sep 6):10.1038/jp.2012.112.
- 33) Alvarez-Moreno CA, Valderrama-Beltran SL, Rosenthal VD, Mojica-Carreno BE, Valderrama-Marquez IA, Matta-Cortes L, et al. Multicenter study in Colombia: Impact of a multidimensional International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) approach on central line-associated bloodstream infection rates. *Am J Infect Control*. 2016;2016 Nov 1;44(11):e235-e241. doi(2016 Jun 14):10.1016/j.ajic.2016.03.043.
- 34) 34. Pogorzelska-Maziarz M. The Use and Effectiveness of Bundles for Prevention of Central Line-Associated Bloodstream Infections in Neonates: A Review of the Literature. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2016(10):2016 Apr-Jun;30(2):148-59.
- 35) Smulders CA, van Gestel JP, Bos AP. Are central line bundles and ventilator bundles effective in critically ill neonates and children? *Intensive Care Med*. 2013;2013 Aug;39(8):1352-8. doi(2013 Apr 25):10.1007/s00134-013-2927-7.
- 36) Milstone A, xa, M, Sengupta A. Do Prolonged Peripherally Inserted Central Venous Catheter Dwell Times Increase the Risk of Bloodstream Infection? *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 2010;31(11):1184-7.
- 37) Vasudevan C, McGuire W. Early removal versus expectant management of central venous catheters in neonates with bloodstream infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;8(10):1-9.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As infecções sanguíneas relacionadas ao cateter ainda apresentam altas taxas de incidência em UTIN. Estudos indicam a necessidade de mais pesquisas longitudinais e de melhores estratégias para prevenir fatores de risco, visando a redução das infecções associadas ao CVC.

Este estudo aponta que a ocorrência de infecção da corrente sanguínea laboratorialmente confirmada está associada a ser submetido a procedimento cirúrgico e ao uso de NPT. Para aqueles que têm resultado de cultura negativo, mesmo cumprindo o critério de notificação, deveriam ser reavaliados em relação aos fatores clínicos que levam ao diagnóstico de ICS sem a confirmação laboratorial, especialmente se for isolado CoNS apenas em uma hemocultura. Sugere-se ainda que a utilização de escore clínico de predição de infecção da corrente sanguínea pode contribuir para uma decisão mais criteriosa em relação ao uso de antibioticoterapia.

A escolha do local de punção do acesso e melhoria da técnica para que o posicionamento fique central à radiografia, o reforço quanto à verificação diária da necessidade do CVC e o treinamento e a educação continuada permanente das equipes assistenciais poderiam contribuir para a redução das taxas de ICSAC.

6 REFERÊNCIAS

1. Folgori L, Bielicki J, Sharland M. A systematic review of strategies for reporting of neonatal hospital-acquired bloodstream infections. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013;4:4.
2. BRASIL MDS, SANITÁRIA ANDV. Critérios Diagnósticos de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde Neonatologia (Módulo 3). 2013; <http://portal.anvisa.gov.br>. Accessed 25/03/2017, 2015.
3. Trieschmann U, Udink F, Sreeram N. Central venous catheteres in children and neonates - what is important. *Images Paediatr Cardiol.* 2007;9(4):1-8.
4. Neto T, Henriques G, Horta A, Casella PRV. Consensos Nacionais em Neonatologia - Colocação e Manutenção de Cateteres Venosos Centrais no Recém Nascido. *Secção de Neonatologia.* Coimbra: Sociedade Portuguesa de Pediatria; 2004:199-205.
5. Soe A. Central venous catheterisation in newborn infants: Results of an audit. *Infant.* 2007;4(3):172-175.
6. Miller MR, Niedner MF, Huskins WC, et al. Reducing PICU Central Line–Associated Bloodstream Infections: 3-Year Results. *Pediatrics.* November 1, 2011 2011;128(5):e1077-e1083.
7. O'Grady N P, al. e. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections, 2011. *American Journal of Infection Control (AJIC).* 2011;39(4):S1-S34.
8. Brasil SM. Critérios Diagnósticos de Infecções Relacionadas à Saúde Neonatologia. 2013.
9. Yumani DF, van den Dungen FA, van Weissenbruch MM. Incidence and risk factors for catheter-associated bloodstream infections in neonatal intensive care. *Acta Paediatr.* 2013;2013 Jul;102(7):e293-8. doi(2013 Apr 30):10.1111/apa.12256.
10. Geffers C, Gastmeier A, Schwab F, Groneberg K, Ruden H, Gastmeier P. Use of central venous catheter and peripheral venous catheter as risk factors for nosocomial bloodstream infection in very-low-birth-weight infants. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010(10):2010 Apr;2031(2014):2395-2401.
11. Dudeck MA, Horan TC, Peterson KD, et al. National Healthcare Safety Network report, data summary for 2011, device-associated module. *American journal of infection control.* 2013;41(4):286-300.

12. Duarte ED, Pimenta AM, Silva BCNe, Paula CMD. Fatores associados à infecção pelo uso do cateter central de inserção periférica em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*. 2013;47:547-554.
13. Sengupta A, Lehmann C, Diener-West M, Perl TM, Milstone AM. Catheter Duration and Risk of CLA-BSI in Neonates With PICCs. *Pediatrics*. April 1, 2010 2010;125(4):648-653.
14. Hsu J-F, Tsai M-H, Huang H-R, Lien R, Chu S-M, Huang C-B. Risk Factors of Catheter-related Bloodstream Infection With Percutaneously Inserted Central Venous Catheters in Very Low Birth Weight Infants: A Center's Experience in Taiwan. *Pediatrics & Neonatology*. 2010;51(6):336-342.
15. Ohki Y, Maruyama K, Harigaya A, Kohno M, Arakawa H. Complications of peripherally inserted central venous catheter in Japanese neonatal intensive care units. *Pediatr Int*. 2013;55(2):185-189.
16. Bellemin K, Voirin N, Bonfils M, et al. Catheter-related infections in neonatal intensive care units: a prospective multicentre surveillance. *BMC Proceedings*. 2011;5(Suppl 6):O7-O7.
17. Saúde BMd, Sanitária ANdV. Boletim de Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde nº 14: Avaliação dos indicadores nacionais das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) e Resistência microbiana do ano de 2015. 2015; <http://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente>. Accessed 27/03/2017, 2017.
18. Romanelli RMC, Anchieta LM, Mourão MVA, al. e. Infecções relacionadas à assistência a saúde baseada em critérios internacionais, realizada em unidade neonatal de cuidados progressivos de referência de Belo Horizonte, MG. *Rev. Bras. Epidemiol*. 2013;16(1):77;86.
19. Pereira CA, Marra AR, Camargo LF, et al. Nosocomial bloodstream infections in Brazilian pediatric patients: microbiology, epidemiology, and clinical features. *PLoS ONE*. 2013;2013 Jul 4;8(7):e68144. doi(2013):10.1371/journal.pone.0068144.
20. Brasil AndVS. Medidas de prevenção de infecção Relacionada à Assistência à Saúde/ Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2017; <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271855/Medidas+de+Preven%C3%A7%C3%A3o+de+Infec%C3%A7%C3%A3o+Relacionada+%C3%A0+Assist%C3%Aancia+%C3%A0+Sa%C3%BAde/6b16dab3-6d0c-4399-9d84-141d2e81c809>. Accessed 02/05/2017, 2017.
21. Liu L, Johnson HL, Cousens S, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. 2012 Jun 9;379(9832):2151-61. doi(2012 May 11):10.1016/S0140-6736(1012)60560-60561.

22. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Notificação dos Indicadores Nacionais de Infecção em Serviços de Saúde. 2010.
23. Romanelli RMC, Anchieta LM, Mourão MVA, et al. Risk factors and lethality of laboratory-confirmed bloodstream infection caused by non-skin contaminant pathogens in neonates. *Jornal de Pediatria*. 2013;89(2):189-196.
24. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *The Lancet*. 20 april 2017 2017.
25. Barbosa M, Figueiredo V, Wernet M, Pires P. Infecção de corrente sanguínea relacionada ao uso de cateteres venosos centrais em recém-nascidos. *Nursing*. 2009;11(129):82-86.
26. Blanchard AC, Fortin E, Rocher I, et al. Central line-associated bloodstream infection in neonatal intensive care units. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013 Nov;34(11):1167-73. doi(2013 Sep 23):10.1086/673464.
27. Dórea E, Castro TE, Costa P, Kimura AF, Santos FGd. Práticas de manejo do cateter central de inserção periférica em uma unidade neonatal. *Revista Brasileira de Enfermagem*. 2011;64:997-1002.
28. Greenberg RG, Cochran KM, Smith PB, et al. Effect of Catheter Dwell Time on Risk of Central Line-Associated Bloodstream Infection in Infants. *Pediatrics*. 2015;2015 Dec;136(6):1080-6. doi(2015 Nov 16):10.1542/peds.2015-0573.
29. BRASIL MdS. PORTARIA Nº 2616, DE 12 DE MAIO DE 1998. 28/03/2017 1998.
30. Brasil MdE. Dimensionamento de serviços assistenciais dos Hospitais Universitários Federais Ebsehr. 27/03/2017 2017.
31. (NHSN) CNHSN. Central Line-Associated Bloodstream Infection (CLABSI) protocol. 2017; Bloodstream Infection Event (Central Line-Associated Bloodstream Infection and non-central line-associated Bloodstream Infection). Available at: <https://www.cdc.gov/nhsn/acute-care-hospital/clabsi/index.html>. Accessed 01/07/2017, 2017.
32. Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 01, Julho, 2009 2009;49:1-45.
33. Naomi P. O'Grady MD, Mary Alexander, R.N.[2], Lillian A. Burns, M.T., M.P.H., C.I.C.[3], E. Patchen Dellinger, M.D.[4], Jeffery Garland, M.D., S.M.[5], Stephen O. Heard, M.D.[6], Pamela A. Lipsett, M.D.[7], Henry Masur, M.D.[1], Leonard A. Mermel, D.O., Sc.M.[8], Michele L. Pearson, M.D.[9], Issam I. Raad, M.D.[10], Adrienne Randolph, M.D., M.Sc.[11], Mark E. Rupp, M.D.[12], Sanjay Saint, M.D., M.P.H.[13] and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC)[14]. 2011 Guidelines for the

Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections. 2011; <https://www.cdc.gov/hicpac/bsi/bsi-guidelines-2011.html>. Accessed January 2017.

34. Payne NR, Barry J, Berg W, et al. Sustained reduction in neonatal nosocomial infections through quality improvement efforts. *Pediatrics*. 2012;129(1):e165-173. Epub 2011 Dec 2015.
35. Fisher D, Cochran KM, Provost LP, et al. Reducing central line-associated bloodstream infections in North Carolina NICUs. *Pediatrics*. 2013;132(6):e1664-1671. doi: 1610.1542/peds.2013-2000. Epub 2013 Nov 1618.
36. Resende DS, Peppe ALG, dos Reis H, Abdallah VOS, Ribas RM, Gontijo Filho PP. Late onset sepsis in newborn babies: epidemiology and effect of a bundle to prevent central line associated bloodstream infections in the neonatal intensive care unit. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2015;19(1):52-57.
37. Payne V, Hall M, Prieto J, Johnson M. Care bundles to reduce central line-associated bloodstream infections in the neonatal unit: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2017.
38. Rosenthal VD, Al-Abdely HM, El-Kholy AA, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium report, data summary of 50 countries for 2010-2015: Device-associated module. *American journal of infection control*. 2016;44(12):1495-1504.
39. Dudeck MA, Edwards JR, Allen-Bridson K, et al. National Healthcare Safety Network report, data summary for 2013, Device-associated Module. *American journal of infection control*. 43(3):206-221.
40. Mobley RE, Bizzarro MJ. Central line-associated bloodstream infections in the NICU: Successes and controversies in the quest for zero. *Semin Perinatol*. 2017;2017 Apr 12. pii(10):S0146-0005(0117)30019-30018.
41. Rosenthal VD, Lynch P, Jarvis WR, et al. Socioeconomic impact on device-associated infections in limited-resource neonatal intensive care units: findings of the INICC. *Infection*. 2011;2011 Oct;39(5):439-50. doi(2011 Jul 6):10.1007/s15010-15011-10136-15012.
42. Crivaro V, Bogdanovic L, Bagattini M, et al. Surveillance of healthcare-associated infections in a neonatal intensive care unit in Italy during 2006-2010. *BMC Infect Dis*. 2015(10):2015 Mar 2025;2015:2152.
43. Edwards AM. National Healthcare Safety Network (NHSN) Report, Data Summary for 2013, Device-associated Module. *American journal of infection control*. 2015;43(3):206-221.
44. ANVISA. *Boletim Informativo Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde: Infecção primária da corrente sanguínea: análise do indicador nacional das unidades de terapia intensiva brasileiras no ano de 2013*. Brasília: Ministério da Saúde;2014.

45. Rosado V, Camargos PAM, Anchieta LM, et al. Risk factors for central venous catheter-related infections in a neonatal population - systematic review. *J Pediatr (Rio J)*. 2017 Aug 30. pii(10):S0021-7557(0017)30782-30789.
46. Furuya EY, Dick A, Perencevich EN, Pogorzelska M, Goldmann DA, Stone PW. Central Line Bundle Implementation in US Intensive Care Units and Impact on Bloodstream Infections. *PLoS One*. Jan 18, 2011 2011;6(1):e154452.
47. Holzmann-Pazgal G, Kubanda A, Davis K, Khan AM, Brumley K, Denson SE. Utilizing a line maintenance team to reduce central-line-associated bloodstream infections in a neonatal intensive care unit. *J Perinatol*. 2012 Apr;32(4):281-6. doi(2011 Oct 20):10.1038/jp.2011.1091.
48. Erdei C, McAvoy LL, Gupta M, Pereira S, McGowan EC. Is zero central line-associated bloodstream infection rate sustainable? A 5-year perspective. *Pediatrics*. 2015;135(6):e1485-1493. doi: 1410.1542/peds.2014-2523. Epub 2015 May 1418.
49. Prevention CCfDCa, (NHSN) NHSN. Bloodstream Infection Event (Central Line-Associated Bloodstream Infection and non-central line-associated Bloodstream Infection). january 2017 2017.
50. Brachine JDP, Peterlini MAS, Pedreira MdLG. Método bundle na redução de infecção de corrente sanguínea relacionada a cateteres centrais: revisão integrativa. *Revista Gaúcha de Enfermagem*. 2012;33:200-210.
51. Gorski LA. The 2016 Infusion Therapy Standards of Practice. *Home Healthcare Now*. 2017;35(1):10-18.
52. Institute HI. Prevent central line-associated blood steam infections. 2013.
53. Taylor JE, McDonald SJ, Tan K. Prevention of central venous catheter-related infection in the neonatal unit: a literature review. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2015/07/03 2015;28(10):1224-1230.
54. Ma M, Garingo A, Jensen AR, Bliss D, Friedlich P. Complication risks associated with lower versus upper extremity peripherally inserted central venous catheters in neonates with gastroschisis. *J Pediatr Surg*. 2015;2015 Apr;50(4):556-8. doi(2014 Dec 17):10.1016/j.jpedsurg.2014.1008.1026.
55. Wrightson DD. Peripherally inserted central catheter complications in neonates with upper versus lower extremity insertion sites. *Adv Neonatal Care*. (10):2013 Jun;2013(2013):2198-2204.
56. Costa P, Bueno M, Alves AM, Kimura AF. Incidence of nonelective removal of percutaneously inserted central catheters according to tip position in neonates. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2013;42(3):348-356. doi: 310.1111/1552-6909.12030. Epub 12013 Apr 12011.

57. Jain A, Deshpande P, Shah P. Peripherally inserted central catheter tip position and risk of associated complications in neonates. *J Perinatol.* 2013;2013 Apr;33(4):307-12. doi(2012 Sep 6):10.1038/jp.2012.1112.
58. Alvarez-Moreno CA, Valderrama-Beltran SL, Rosenthal VD, et al. Multicenter study in Colombia: Impact of a multidimensional International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) approach on central line-associated bloodstream infection rates. *Am J Infect Control.* 2016;2016 Nov 1;44(11):e235-e241. doi(2016 Jun 14):10.1016/j.ajic.2016.1003.1043.
59. Pogorzelska-Maziarz M. The Use and Effectiveness of Bundles for Prevention of Central Line-Associated Bloodstream Infections in Neonates: A Review of the Literature. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2016(10):2016 Apr-Jun;2030(2012):2148-2059.
60. Smulders CA, van Gestel JP, Bos AP. Are central line bundles and ventilator bundles effective in critically ill neonates and children? *Intensive Care Med.* 2013;2013 Aug;39(8):1352-8. doi(2013 Apr 25):10.1007/s00134-00013-02927-00137.
61. Milstone A, xa, M, Sengupta A. Do Prolonged Peripherally Inserted Central Venous Catheter Dwell Times Increase the Risk of Bloodstream Infection? *Infection Control and Hospital Epidemiology.* 2010;31(11):1184-1187.
62. Vasudevan C, McGuire W. Early removal versus expectant management of central venous catheters in neonates with bloodstream infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;8(10):1-9.

ANEXOS

ANEXO 1 - ARTIGO DE REVISAO - Jornal de Pediatria, volume 94, edição 1, Janeiro–Fevereiro 2018, pag 3-14 (Anexo 1)

+Model

ARTICLE IN PRESS

J Pediatr (Rio J). 2017;xxx(xx):xxx-xxx



Jornal de
Pediatria

www.jped.com.br



REVIEW ARTICLE

Risk factors for central venous catheter-related infections in a neonatal population – systematic review^{☆,☆☆}

Viviane Rosado^{a,b,*}, Paulo A.M. Camargos^c, Lúcia M. Anchieta^{c,d},
 Maria C.F. Bouzada^{c,d}, Gabriela M. de Oliveira^e, Wanessa T. Clemente^{b,f,g},
 Roberta M. de C. Romanelli^{b,c}

^a Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Belo Horizonte, MG, Brazil

^b Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Hospital das Clínicas, Comissão de Controle e Infecção Hospitalar, Belo Horizonte, MG, Brazil

^c Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Faculdade de Medicina, Departamento de Pediatria, Belo Horizonte, MG, Brazil

^d Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Hospital das Clínicas, Unidade de Cuidados Neonatais Progressivos, Belo Horizonte, MG, Brazil

^e Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Faculdade de Medicina, Belo Horizonte, MG, Brazil

^f Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Faculdade de Medicina, Departamento de Avaliação Complementar, Belo Horizonte, MG, Brazil

^g Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Hospital das Clínicas, Equipe de Doenças Infecciosas do Transplante de Órgãos, Belo Horizonte, MG, Brazil

Received 31 August 2016; accepted 21 January 2017

KEYWORDS

Catheter-related infections;
 Central venous catheterization;
 Risk factors

Abstract

Objective: This was a systematic review of the incidence density and risk factors for central venous catheter-related infections in a neonatal population.

Data source: The MEDLINE, Embase, Cochrane, BDENF, SciELO, and LILACS databases were used without date or language restriction. Studies that analyzed risk factors for bloodstream infections in newborns were identified.

[☆] Please cite this article as: Rosado V, Camargos PA, Anchieta LM, Bouzada MC, Oliveira GM, Clemente WT, et al. Risk factors for central venous catheter-related infections in a neonatal population – systematic review. J Pediatr (Rio J). 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jped.2017.03.012>

^{☆☆} Study carried out at Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brazil.

* Corresponding author.

E-mail: vivosado@gmail.com (V. Rosado).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jped.2017.03.012>

0021-7557/© 2017 Published by Elsevier Editora Ltda. on behalf of Sociedade Brasileira de Pediatria. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

PALAVRAS-CHAVE

Infecç es
relacionadas a
cateteres;
Cateterismo venoso
central;
Fatores de risco

Data synthesis: A total of 134 articles were found that met the eligibility criteria. Of these articles, 14 were selected that addressed risk factors for central venous catheter-related infection in neonates. Catheter-related bloodstream infections remain an important complication, as shown by the incidence rates reported in the studies included in this review. The observed risk factors indicate that low birth weight, prematurity, and longer catheter permanence are related to a higher incidence of bloodstream infections. It has been observed that low rates of catheter-related infections, *i.e.*, close to zero, are already a reality in health institutions in developed countries, since they use infection surveillance and control programs.

Conclusion: Catheter-related bloodstream infections still show high incidence density rates in developing countries. The authors emphasize the need for further longitudinal studies and the need for better strategies to prevent risk factors, aiming at the reduction of catheter-related infections.

© 2017 Published by Elsevier Editora Ltda. on behalf of Sociedade Brasileira de Pediatria. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fatores de risco para infecç o associada a cateteres venosos centrais em populaç o neonatal – revis o sistem tica

Resumo

Objetivo: Trata-se de uma revis o sistem tica sobre a densidade de incid ncia e de fatores de risco para infecç o associada a cateter venoso central em populaç o neonatal.

Fontes dos dados: Utilizou-se os bancos de dados Medline, Embase, Cochrane, Bdenf, Scielo, Lilacs, sem restriç o de data ou de idioma. Identificaram-se os estudos que analisaram fatores de risco para infecç o da corrente sangu nea em rec m-nascidos.

S ntese dos dados: Foram encontrados 134 artigos conforme os crit rios de elegibilidade. Destes artigos, foram selecionados 14 que abordaram fatores de risco para infecç o associada a cateter venoso central em neonatos. A infecç o da corrente sangu nea associada a cateter continua a mostrar-se como uma importante complicaç o, conforme demonstram as taxas de incid ncia relatadas nos estudos inclu dos nesta revis o. Os fatores de risco observados apontam que baixo peso ao nascer, prematuridade e maior tempo de perman ncia do cateter est o relacionados maior incid ncia de infecç o da corrente sangu nea. Observou-se que taxas de infecç o associada a cateter em valores baixos, pr ximos a zero, j s o uma realidade em instituiç es de sa de de pa ses desenvolvidos, uma vez que utilizam programas de vigil ncia e controle de infecç o.

Conclus o: A infecç o da corrente sangu nea associada a cateter ainda apresenta altas taxas de densidade de incid ncia em pa ses em desenvolvimento. Destaca-se a necessidade de realizaç o de mais estudos longitudinais e a necessidade de melhores estrat gias de prevenç o dos fatores de risco para a reduç o de infecç o associada a cateter.

© 2017 Publicado por Elsevier Editora Ltda. em nome da Sociedade Brasileira de Pediatria. Este um artigo Open Access sob a licen a de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introduction

Care procedures for the neonate in intensive care units require the use of advanced technology; the central venous catheter (CVC) is one of the most common among the invasive procedures used in these patients.¹⁻³ Depending on the material and caliber, it can be inserted at the bedside, such as the peripherally inserted central catheter (PICC), and remain for a prolonged period to allow the administration of solutions and medications, sample collection for examinations, blood product transfusion, and monitoring of hemodynamics.^{3,4} Among the complications related to its use, infections show the highest frequency and the most potential for morbidity and mortality.⁵

Newborns, especially preterm, are at increased risk of infection and are considered immunocompromised due to

their immune system immaturity.⁶ Their immune response is characterized by a decrease in neutrophil-endothelial adhesion, low levels of complement factors, and immaturity regarding the different subpopulations of lymphocytes and mononuclear phagocytic system cells.^{6,7}

The use of invasive devices implies the impairment of the natural physical barrier consisting of the skin, which allows bloodstream invasion by opportunistic microorganisms. When bacteremia progresses into severe sepsis, it can lead to hemodynamic changes, and even death.⁸ The risk factors for early sepsis, defined as those that occur within the first 48 h of life, are related to the underlying disease and to the quality of the care provided. Regarding late sepsis, which occurs after the first 48 h of life, it is related to the indirect contact with the contaminated hospital environment, with low birth weight, the use of invasive devices such

as CVC and mechanical ventilation (MV), delayed start of enteral nutrition, prolonged use of parenteral nutrition, and complications of prematurity, such as patent ductus arteriosus and necrotizing enterocolitis, which may require surgical intervention.^{9,10}

According to the National Health Surveillance Network (NHSN),¹¹ the rates of central venous catheter-associated bloodstream infections (CVC BSI) were between 0.6/1000 CVC-day and 2.5/1000 CVC-day. Other studies reported a wide variation in infection rates, ranging from 2 to 49/1000 CVC-day. Newborns weighing < 1000 g have a higher mortality risk, with attributable mortality of 4–20%.¹²

In Brazil, CVC-related sepsis represents a serious health problem for the neonatal population. The Brazilian National Health Surveillance Agency (Agência Nacional de Vigilância Sanitária [ANVISA]) Bulletin reports the incidence density of primary bloodstream infection in patients submitted to central venous catheter use in Brazilian neonatal intensive care units as ranging from 7.6 to 8.9/1000 CVC-day.¹³ The rate of neonatal mortality due to sepsis is as high as 68%,¹⁴ so surveillance measures are required to direct actions aimed at reducing the rates of healthcare-associated infections (HAIs), since they can provide data that allow comparisons and evaluation of the impact of the control measure, in addition to allowing comparisons with other healthcare services with the same characteristics.^{8,9}

A study of adverse events associated with the use of central venous catheters in a neonatal unit in the state of Rio Grande do Sul, Brazil, observed a higher prevalence of mechanical obstruction in central peripherally-inserted central catheters (PICC) and a higher prevalence of catheter-associated infection (CAI) in the surgically-inserted catheters, with clinical sepsis being the most frequent (16%).¹⁵ Moreover, studies indicate that the micro-organisms most often associated with sepsis are gram-positive, mainly coagulase-negative *Staphylococcus*.^{14,16–19} Despite the need to use CVC for the treatment of newborns admitted at the neonatal intensive care unit (NICU), its timely removal is usually associated with a lower incidence of infection.^{20,21} There have been few studies in Brazil on patients' clinical evolution after catheter removal.²²

It is known that in developed countries, evidence-based strategies are used by the teams responsible for neonatal catheter-related infection prevention programs.²³ In contrast, in developing countries such as Brazil, in addition to the need to establish such strategies, systematic epidemiological surveillance is performed in few health services.¹⁸ There are structural shortcomings, such as overcrowding, lack of or shortage of multiprofessional staff, lack of or misuse of supplies and equipment, and excessive antibiotic use.²⁴ For these reasons, more evidence-based studies are needed to evaluate the risks related to CVC use.²⁵

The aim of this article is to carry out a systematic review of the risk factors for CVC-associated infection in the neonatal population, considering national and international references.

Methods

The search for the articles was carried out in the following databases: MEDLINE, Embase, Cochrane, BDNF, SciELO,

and LILACS, in addition to searching for the references mentioned in the studies that were identified, as well as by searching the gray literature, according to the descriptors and eligibility criteria. Formal search was not considered only if there was no access to any of the databases. The search period started in January 2010 and ended in December 2016, with no date or language restrictions.

The following descriptors were used: "cross infection," "catheter-related infections," "catheterization, central venous," "risk factors," "newborn," "infant," according to the following strategy:

PubMed: (((("Cross Infection"[Title/Abstract] OR "Infeccion Hospitalaria"[Title/Abstract] OR "Infeccao Hospitalar"[Title/Abstract] OR "Cross Infection"[Title/Abstract] OR "Infeccion Hospitalaria"[Title/Abstract] OR "Infeccao Hospitalar"[Title/Abstract] OR "Catheter-Related Infections"[Title/Abstract] OR "Infecciones Relacionadas con Cateteres"[Title/Abstract] OR "Infeccoes Relacionadas a Cateter"[Title/Abstract])) OR (("Cross Infection"[Mesh:noexp]) OR "Catheter-Related Infections"[Mesh:noexp])) AND (((("Catheterization, Central Venous"[Title/Abstract] OR "Cateterismo Venoso Central"[Title/Abstract] OR "Cateterismo Venoso Central"[Title/Abstract] OR "Central Venous Catheters"[Title/Abstract] OR "Cateteres Venosos Centrales"[Title/Abstract] OR "Cateteres Venosos Centrais"[Title/Abstract])) OR ((("Catheterization, Central Venous"[Mesh:noexp]) OR "Central Venous Catheters"[Mesh:noexp]))

BVS: (w:(tw:(("Cross Infection" OR "Infeccion Hospitalaria" OR "Infecc o Hospitalar" OR "Cross Infection" OR "Infecci n Hospitalaria" OR "Infecc o Hospitalar" OR "Catheter-Related Infections" OR "Infecciones Relacionadas con Cat eteres" OR "Infecc es Relacionadas a Cateter") AND ("Catheterization, Central Venous" OR "Cateterismo Venoso Central" OR "Cateterismo Venoso Central" OR "Central Venous Catheters" OR "Cat eteres Venosos Centrales" OR "Cateteres Venosos Centrais")) AND ("Risk Factors" OR "Factores de Riesgo" OR "Fatores de Risco")) AND (instance:"regional") AND (limit:("newborn" OR "infant") AND la:(("en" OR "es" OR "pt") AND year.cluster:(("2013" OR "2011" OR "2012" OR "2014" OR "2010" OR "2015")))) AND (instance:"regional")

The articles included in the review were assessed by two independent examiners and met the following criteria: (A) to have been published by December 2016 in any national or international journal and other specialized medical literature; (B) being available in any language; (C) addressing risk factors associated with bloodstream infections, comparing groups of newborns with and without central venous catheter; (D) being an original study with a case-control or cohort design.

To select the publications, the title and the abstract were initially evaluated, to confirm whether they contemplated the research question and if they met the previously established inclusion criteria. Subsequently, the evaluation of Methods, Results, and Discussion was performed.

The research question was defined as: "In neonates admitted to the NICU, what are the risk factors identified for the occurrence of the outcome laboratory-confirmed CVC-associated bloodstream infection?"

Table 1 Qualitative evaluation of studies according to the GRADE system.

| ID | Author | Methodological limitations | Inconsistency | Indirect evidence | Inaccuracy | Publication bias | Consequence |
|-----|---------------------|----------------------------|---------------|-------------------|------------|------------------|-------------|
| E1 | Hruszkewycz et al. | Moderate | Elevated | Low | Elevated | Low | +1 |
| E2 | Sengupta A et al. | Moderate | Low | Low | Low | Low | -2 |
| E3 | Jen-Fu Hsu et al. | Moderate | Moderate | Low | Moderate | Low | -1 |
| E4 | Ohki Y et al. | Moderate | Low | Low | Low | Low | -2 |
| E5 | Milstone AM et al. | Moderate | Low | Low | Low | Low | -2 |
| E6 | Greenberg RG et al. | Moderate | Moderate | Low | Moderate | Low | -1 |
| E7 | Yumani DF et al. | Moderate | Low | Low | Low | Low | -2 |
| E8 | Duarte ED et al. | Moderate | Low | Low | Low | Moderate | -1 |
| E9 | Barbosa MH et al. | Moderate | Elevated | Low | Elevated | Moderate | +1 |
| E10 | Shalabi M et al. | Moderate | Moderate | Low | Moderate | Low | -1 |
| E11 | Bellemin, K et al. | Moderate | Low | Low | Low | Low | -2 |
| E12 | Costa P et al. | Moderate | Low | Low | Low | Moderate | -1 |
| E13 | Geffers C et al. | Moderate | Low | Low | Low | Low | -2 |
| E14 | Padula et al. | Moderate | Moderate | Low | Moderate | Low | -1 |

GRADE, Grading of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation.

The PICOS^{26,27} strategy was used, which comprised the following:

- Population: newborns admitted to the NICU
- Intervention (or exposure): risk factors
- Comparison (defined as a standard intervention, the most often used intervention, or no intervention): no risk factors
- Outcome: CVC-associated bloodstream infection
- Study type: cohort and case-control studies.

As exclusion criteria, studies not assessing neonates, those that did not have a CVC-BSI outcome, and those that did not address risk factors for CVC-BSI were excluded.

For data extraction, the search and analysis-in-full of the pre-selected articles were carried out by two independent researchers. Data analysis was performed by qualitative evaluation of the studies. The method used for study evaluation was "Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology" (STROBE) and the strength of evidence of the findings was evaluated according to the "Grading of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation" (GRADE) system,²⁸ as shown in Table 1.

Results

A total number of 250 articles were identified in the PubMed database, of which 77 met the inclusion criteria. The search in the Virtual Health Library database totaled 70 references; however, 67 of those that met the inclusion criteria were the same found in the PubMed database. Forty-three articles were found in the Embase database, of which 25 were selected. Another 14 articles were found in references cited in articles located in the abovementioned databases or through an Internet search, using the same descriptors and the same eligibility criteria.

A total of 134 articles met the eligibility criteria. Among those, those that addressed risk factors for the pre-defined outcome were selected, *i.e.*, CVC-associated infection in

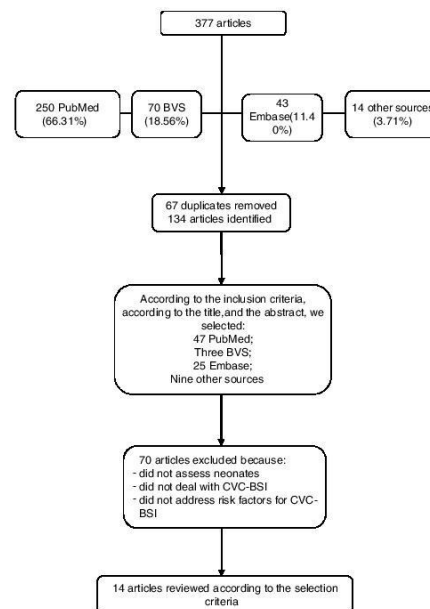


Figure 1 Flow chart of the bibliographic search of studies on risk factors for infection in patients with CVC.

newborns; therefore, 14 articles were included in this systematic review, as shown in Fig. 1 flowchart.

Of these, 11 represented studies carried out in Europe, North America, and Asia, whereas three were from South America; no articles were found that were carried out in other Latin American countries. Table 2 shows the identi-

fication of the studies, their design, included population, analyzed outcomes, and results.

The first study (S1) was carried out in a university hospital, aiming to evaluate the incidence and complications associated with CVCs inserted in NICU infants. In their results, only 13 (4.9%) of 263 newborns had infection, five of which were central-venous catheter-associated bloodstream infections (CVC-BSI). The risk factors for CVC-BSI were gestational age ($p=0.04$) and low birth weight ($p=0.02$). The infection rate was calculated with a denominator of 100 patients-day, different from that recommended by the National Healthcare Safety Network (NHSN) of the Centers for Disease Control (CDC), which is 1000 CVC-day. As 29% of the inserted CVCs were associated with sepsis, the study demonstrates that catheter use requires extreme caution and preparation by the care team to reduce the infection risk.²⁹

The increase in the daily risk of CVC-BSI after 35 days of PICC insertion in an NICU was recorded in the retrospective cohort study S2. It used a statistical model that allowed the evaluation of potential changes in the risk factor for CVC-BSI over time. The infection rate (2/1000 CVC-day) was based on NHSN criteria, and the sample of 683 newborns is one of the largest found to evaluate the duration of PICC in NICU neonates.³⁰

Another retrospective cohort (S3) with 275 newborns showed that CVC-BSI was the most common complication associated with catheter (incidence: 8.3/1000 CVC-day). Femoral access for catheter insertion (increased risk of CVC-BSI compared to non-femoral catheters: 1.76, 95% CI, 1.01–3.07, $p=0.045$) and a longer duration of PICC ($p<0.001$) were found to be risk factors.³¹

The S4 multicenter study, carried out in Japan, found that time of PICC use was a risk factor for catheter-associated BSI (OR 1.35, 95% CI: 1.14–1.60, $p=0.005$). The study shows an incidence of catheter-associated BSI of 1.6/1000 CVC-day, with most PICCs remaining for a maximum of two weeks. Infection rates were compared when the catheter was inserted using the maximal barrier precaution (MBP), standard precautions, or no specific precaution, but no statistically significant differences were found.³² However, a retrospective USA multicenter study (S5), with a six-year evaluation period and a sample of 3967 neonates, which followed the diagnostic criteria recommended by the NHSN, observed that the permanence of PICC for more than two weeks resulted in a higher risk for infection than those with less than two weeks of permanence ($p<0.0005$).³³

Another multicenter retrospective study (S6), with 13,327 infants from 141 NICUs, reported an incidence of CVC-BSI of 0.93 per 1000 CVC-day. The mean gestational age was 29 weeks (interquartile range: 26–33). The longer duration of PICC was not associated with an increased risk of CVC-BSI. For long-term catheters, the incidence of infection was significantly higher at weeks seven and nine when compared to the first week after catheter insertion.³⁴

The S7 study, carried out in a university hospital in the Netherlands, used a sample of 196 neonates to determine the incidence and potential risk factors for CVC-BSI in newborns. There were 18.1 infections/1000 CVC-day (95% CI: 13.7–23.8) according to the diagnostic criteria used by the CDC before 2008. Umbilical catheters had a

higher infection rate than non-umbilical central catheters (rate ratio of 2.4, 95% CI: 1.2–4.9) and if left for more than five days, an increase in infection rate was observed ($p<0.05$).³⁵

In Brazil, the S8 study recruited a sample of 233 neonates and observed, after multivariate adjustment, the following factors associated with CVC removal due to suspected infection: weight less than 2500 g at the time of catheter insertion, catheter repair, and permanence.³⁶ The S11 study, a retrospective cohort with 18 neonates, found low birth weight, prematurity, and parenteral nutrition as factors that may have influenced the occurrence of infection.³⁷

Study S10 shows a comparison of the CVC-BSI rates in preterm infants born with less than 30 weeks gestation who had a PICC inserted vs. umbilical venous catheter immediately after birth as primary venous access. Infants who received a PICC on the first day after birth were combined with two additional groups of infants (those who received an umbilical catheter on day one, and those who had this catheter and switched to a PICC after four days or more). No significant difference was verified in the infants with CVC-BSI/1000 CVC-day among the assessed groups, despite lower rates of late sepsis in the group of infants who received only an umbilical catheter.³⁸

Study S11 evaluated the incidence density and risk factors for CVC-BSI. The incidence density was 16/1000 CVC-day (95% CI: 14.0–18.2): 6.5 (95% CI: 4.3–9.3) for umbilical CVC and 20.2% (95% CI: 17.5–23.1) for other CVCs. The median time to CVC-BSI was eight days. After multivariate analysis, birth weight ≤ 750 g (HR 6.3, 95% CI: 1.0–38.1) and intravenous lipid emulsion (HR 2.3, 95% CI: 1.3–3.9) were significantly associated with CVC-BSI for umbilical CVC. Similar results were observed for other CVCs.³⁹

In the S12 study, the multivariate analysis disclosed that corrected gestational age (RR 1.12, 95% CI: 1.061–1.186, $p<0.002$), transient metabolic disorder (RR 3.02, 95% CI 1.72–5.05, $p<0.000$), apnea (RR 2.38, 95% CI: 1.10–4.56, $p<0.016$), and two-way and polyurethane catheters (RR 3.70, 95% CI: 2.0–6.9, $p<0.0000$) were risk factors associated with CVC-BSI. The study considered only PICC catheters for data analysis in neonates from a Brazilian institution.⁴⁰

The S13 study, a multicenter prospective cohort with 2126 neonates from 22 NICUs in Germany, described the association between the use of CVC and peripheral catheters and the risk of laboratory-confirmed BSI for newborns with birth weight below 1500 g. The incidence density for BSI was 3.3/1000 patient-days. The multivariate analysis identified the following significant independent risk factors for BSI: lower birth weight (hazard ratio [HR], 1.1–2.2), vaginal delivery (HR, 1.5), use of central venous catheter (HR, 6.2) or use of peripheral venous catheter (HR, 6.0) within two days before developing BSI, and individual characteristics (HR, 0.0–4.6). After adjusting for other risk factors, the use of peripheral venous catheter and CVC use were significantly associated with the occurrence of BSI in very low birth weight newborns.⁴¹

Also in the USA, a retrospective cohort study (S14) with 196 neonates found that the use of enteral contrast within 48 h of infection onset was the most significant risk factor for laboratory confirmed BSI (odds ratio [OR], 9.58; 95% CI,

Table 2 Risk factors for CVC-related infection in the neonatal population in original studies.

| ID | Author/country | Design characteristics | Study population/time of follow-up | Objective | Results | |
|----|--|----------------------------------|------------------------------------|-----------|---|--|
| S1 | Hruszkewycz et al./USA | Case-control | 263 neonates | 1989 | To assess the incidence and spectrum of complications associated with central venous catheter (CVC) placement in severely ill neonates. | Five infants (29%) developed six episodes of bloodstream infection. Infants with CVC-related infection had lower gestational age (24 weeks vs. 32 weeks, $p=0.04$) and lower birth weight (580 g vs. 1285 g, $p=0.02$). The overall bloodstream infection rate was one episode per 100 days of catheter use. |
| S2 | Sengupta A, Lehmann C, Diener-West M, Perl TM, Milstone AM/USA | Retrospective cohort | 683 neonates | 2006-2008 | To determine risk factors for CVC-BSI during PICC use in high-risk newborns. | The duration of catheter use is a risk factor for CVC-BSI (IRR: 1.33 [95% CI: 1.12-1.57]). There was a significant daily increase in the risk of CVC-BSI after 35 days. |
| S3 | Jen-Fu Hsu, Ming-Hong Tsai, Hsuan-Rong Huang, Reyin Lien, Shih-Ming Chu, Chung-Bin Huang Risk/Taiwan | Retrospective cohort | 275 neonates | 2005-2006 | To verify the risk of infection and other complications associated with PICC in very low-birth weight neonates. | Significant risk factors for CVC-BSI: femoral catheters (increased risk of CVC-BSI compared to non-femoral catheters; (OR 1.76, 95% CI: 1.01-3.07, $p=0.045$) and longer time of PICC use: (IRR 4.66, 95% CI: 1.93-11.28; $p<0.001$). |
| S4 | Ohki Y, Maruyama K, Harigaya A, Kohno M, Arakawa H/Japan | Multicenter prospective cohort | 946 neonates/19 NICUs | 2005-2007 | To investigate the incidence and risk factors for PICC-related complications using a multicenter survey. | Multiple logistic regression analysis showed that longer catheter use (OR, 1.35, 95% CI: 1.14-1.60, $p=0.0005$) independently contributed to overall complications. |
| S5 | Milstone AM, Reich NG, Advani S, et al./USA | Multicenter retrospective cohort | 3967 neonates/nine NICUs | 2005-2009 | To determine the association of risk of CVC-associated bloodstream infections during the time of permanence of peripherally-inserted central catheters (PICCs) in high-risk newborns. | PICCs with a time of use of 8-13 days, from 14 to 22 days, and those ≥ 23 days each had an increased risk of infection compared to PICCs that remained ≤ 7 days ($p<0.05$). There was an increased risk of CVC-BSI in neonates with PICCs (adjusted incidence rate ratio of 2.04, 1.12-3.71). |

Table 2 (Continued)

| ID | Author/country | Design characteristics | Study population/time of follow-up | Objective | Results | |
|----|---|----------------------------------|------------------------------------|-----------|--|--|
| S6 | Greenberg RG et al./USA ¹⁴ | Multicenter retrospective cohort | 13,327 neonates/141 NICUs | 2011-2013 | To test the hypothesis that a longer CVC time of use is associated with a higher incidence of CVC-BSI. | Mean gestational age was 29 weeks (interquartile range: 26-33). The incidence of CVC-BSI was 0.93 per 1000 CVC-day. The longer time of device use was not associated with an increased risk of BSI for PICC. For long-term catheters, the incidence of infection was significantly higher at week seven (HR 4.0; 95% CI: 1.1-15, $p<0.004$) and week nine (HR 4.7; 1.1-20 $p<0.003$) compared to week one. |
| S7 | Yumani DF, van den Dungen FA, van Weissenbruch MM/The Netherlands ¹⁵ | Retrospective cohort | 196 neonates | 2007 | To determine the incidence and potential risk factors for catheter-associated bloodstream infections in newborns. | 18.1 infections/1000 CVC-day (95% CI: 13.7-23.8) according to the adjusted criteria used by the CDC before 2008. Umbilical catheters had a higher infection rate than non-umbilical central catheters (rate ratio = 2.4; 95% CI: 1.2-4, <0.0009), and if it remained for more than five days, the infection rate increased ($p<0.05$). |
| S8 | Duarte ED, Pimenta AM, Silva BChE, Paula C Md./Brazil ¹⁶ | Prospective cohort | 233 newborns | 2010 | To analyze the factors related to infection associated with the use of peripherally-inserted central catheters in neonates admitted at an intensive care unit. | Factors associated with removal due to infection suspicion after multivariate adjustment were: weight < 2500 g at the insertion (RR 1.99; 95% CI: 1.06-3.73, $p=0.031$), repair (RR 2.3; 95% CI: 1.08-4.89, $p=0.030$), and time of catheter use (RR 1.04; 95% CI: 1.02-1.06, $p<0.0000$). |
| S9 | Barbosa MH et al./Brazil ¹⁷ | Retrospective cohort | 18 neonates | 2005 | To analyze the risk factors associated with the occurrence of central venous catheter-associated bloodstream infections in newborns admitted at a neonatal intensive care unit (NICU). | Low birth weight, prematurity, and the use of TPN may have influenced the occurrence of infection. |

Table 2 (Continued)

| ID | Author/country | Design characteristics | Study population/time of follow-up | Objective | Results | |
|-----|--------------------------|------------------------|------------------------------------|-----------|---|---|
| S10 | Shalabi M et al./Canada | Prospective cohort | 7919/29 NICU | 2010–2013 | To compare CVC-BSI rates in preterm infants born at <30 weeks gestation who received a PICC vs. umbilical venous catheter immediately after birth as primary venous access. | There was no significant difference in infants with CVC-BSI/1000 CVC-day between the evaluated groups, although lower rates of late sepsis in the group of infants who received only one umbilical catheter were observed. There was an increase in episodes of late sepsis/1000 CVC-day in the PICC group compared to neonates who had an umbilical catheter and PICC (RR 1.73; 95% CI: 1.15–2.60, $p < 0.001$). |
| S11 | Bellemin K et al./France | Retrospective cohort | 1111/three NICUs | 2007–2011 | To evaluate incidence and risk factors for CVC-BSI. | The incidence density was 16/1000 CVC-day (95% CI: 14.0–18.2); 6.5 (95% CI: 4.3–9.3) for umbilical CVC and 20.2 (95% CI: 5–23.1) for other CVCs. The median time to CVC-BSI was eight days. In the multivariate analysis, birth weight ≤ 750 g (HR 6.3, 95% CI: 1.0–38.1) and intravenous lipid emulsion (HR 2.3, 95% CI: 1.3–3.9) were significantly associated with CVC-BSI for umbilical CVC. Similar results were observed for other CVCs. |

Table 2 (Continued)

| ID | Author/country | Design characteristics | Study population/time of follow-up | Objective | Results | |
|-----|---|--------------------------------|------------------------------------|-----------|---|---|
| S12 | Costa P et al./Brazil | Prospective cohort | 383 | 2010–2012 | Identify the risk factors for PICC-associated bloodstream infection in neonates. | In the bivariate analysis, lower mean weight and corrected gestational age, and longer catheter use were associated with the occurrence of CVC-BSI. In the multivariate analysis, corrected gestational age (RR 1.12; 95% CI: 1.061–1.186, $p < 0.002$), transient metabolic disorder (RR 3.02; 95% CI: 1.72–5.05, $p < 0.000$), apnea (RR 2.38; 95% CI: 1.10–4.56, $p < 0.016$), and two-way and polyurethane catheters (RR 3.70; 95% CI: 2.0–6.9, $p < 0.0000$) were associated with CVC-BSI. |
| S13 | Geffers C, Gastmeier A, Schwab F, Groneberg K, Ruden H, Gastmeier P/Germany ¹¹ | Multicenter prospective cohort | 2126 neonates/22 NICUs | 2010 | To describe the association between CVC and peripherally-inserted central catheter use and the risk of laboratory-confirmed BSI for newborns with birth weight <1500 g. | The incidence density for BSI was 3.3/1000 patient-days. The use of a central venous catheter (HR 6.2; 95% CI: 3.83–9.97, $p < 0.001$) was one of the independent significant factors for BSI. |
| S14 | Padula et al./USA ¹² | Prospective cohort | 409 neonates | 2006–2009 | To determine the clinical signs and risk factors associated with laboratory-confirmed BSI in patients assessed for late sepsis in a tertiary NICU. | Use of enteral contrast within the previous 48 h was the most significant risk factor for laboratory-confirmed BSI [OR: 9.58 (95% CI: 2.03–45.19)], followed by the presence of a central venous catheter. |

ID, identification; NICU, neonatal intensive care unit; TPN, total parenteral nutrition; PICC, peripherally-inserted central catheter; CVC-BSI, central venous catheter-associated bloodstream infection; BSI, bloodstream infection; CDC, Centers for Disease Control and Prevention.

2.03–45.19), followed by the presence of a central venous catheter.⁴²

Therefore, CVC-BSI continues to be an important complication, as shown by the incidence of this infection in the analyzed studies, varying from 0.93 to 18.1 infections/1000 CVC-day. The observed risk factors indicate that low birth weight, prematurity, and longer time of catheter use are related to a higher incidence of CVC-BSI.

Discussion

The S1, S2, and S3 studies demonstrate that the central venous catheter is an important device for the neonate treatment in the NICU. They also do not disagree regarding the importance of the prevention and identification of risk factors associated with central catheters,^{29–31} with infection among the main complications associated with the use of invasive devices in the NICU, which may be independently associated with an increased risk of death.^{22,43}

The relatively small sample size obtained from studies carried out in a single NICU may make it difficult to extrapolate the results to other institutions.^{29,31,35–37} Additionally, the CVC-BSI definition criteria did not follow the NHSN parameters.^{25,30,35,36}

Differences were observed between the analyses performed, from absolute and relative frequency evaluations to the use of statistical models that allowed detecting possible differences between the factors studied and the accuracy of data estimation. Multicenter studies were able to more accurately assess risk estimates because of the large population sample; however, as it is well known, the retrospective nature of some studies may be a disadvantage.

Gestational age and low birth weight were factors associated with CVC-BSI in a US case-control study (S1); however, only six CVC-BSI episodes were evaluated in five neonates.²⁹

Time of catheter use was the main risk factor for catheter-associated infection identified in five of the studies analyzed in this review (S2, S3, S5, S6, S7). In US, European, and Asian institutions, retrospective cohort studies emphasize the time of PICC use in neonates as a risk factor for CVC-BSI.^{30,31,33,35} In Japan (S4), it was verified that the longer time of catheter use (OR, 1.35; 95% CI: 1.14–1.60 for each week, $p=0.0005$) independently contributed to overall complications.³²

A recent study (S6) found a mean of 11 days for PICC use, lower than the 25-day mean for long-term catheters ($p=0.001$). The large study sample and the multicenter nature are advantageous; however, it was a retrospective study. It is difficult to compare this study with institutions from developing countries, which have very different characteristics from those in the United States, where 66 (47%) of the 141 NICUs reported an incidence of CVC-BSI equal to zero.⁴⁴ In Brazil, a prospective observational study carried out between 2011 and 2014 compared two periods with different empirical schemes for the treatment of late neonatal sepsis and found a BSI density of 17.29/1000 CVC-day.⁴⁵ Even in the case of a study (S6) in which all participating institutions had already implemented the quality improvement initiative in PICC care, some factors remained unchanged (unit architecture and care environment) or were not evaluated (antibiotic therapy),

suggesting that it is necessary to evaluate the maintenance package components and that other factors have the greatest impact on infection prevention. This study (S6) indicates that clinicians should focus their efforts on reducing CVC-BSI in infusion line maintenance care and timely removal of the central line when the CVC is no longer needed.³⁴

The use of enteral contrast within 48 h prior to sepsis, presence of CVC (S14), presence of two catheters (S10), weight ≤ 750 g, and intravenous lipid emulsion (S11) were statistically significant risk factors for CVC-BSI. However, due to the peculiarities of the studied population, the results may not be extrapolated to other institutions. However, these results confirm that apnea and hypotension may be useful clinical signs to guide the sepsis investigation and, additionally, the use of contrast deserves further investigation as a risk factor for CVC-BSI.⁴²

In Brazil, prematurity and birth weight up to 1500 g were factors associated with the suspicion of CVC-associated infection in two studies (S8, S9), but one used only clinical signs to determine the infection diagnosis³⁶ and, in the other, the data were only analyzed according to absolute and relative frequencies, in addition to having a sample of only 18 newborns, which could lead to interpretation bias.³⁷

There is lack of information about practices during patient care, such as use of parenteral nutrition, surgical procedures, type of implanted catheter, and other risk factors with potential for confusion. The literature indicates that skin fragility, the need for an infusion line for long periods, insertion made with limited use of sterile barriers, location of the infusion line placement, substitution by guidewire, contamination of the catheter hub, catheter use for more than seven days, and inexperienced and poorly qualified operators are among the significant risk factors for catheter-associated bloodstream infection in studies with neonatal populations.^{19,30,41}

Studies have shown that neutropenia, prematurity, reduced numbers of nurses when compared to the number of patients, use of total parenteral nutrition, failures during catheter care (e.g., excessive catheter manipulation), and deficiencies in connection disinfection measures during manipulations have also been reported in studies with this type of population.^{33,46,47}

It has been observed that low rates of catheter-associated infection, close to zero, are already a reality in health institutions in developed countries, since surveillance and infection control programs are used. When there is constant monitoring of the health team's adherence, through regular audits of the insertion procedure, during catheter maintenance and regarding hand hygiene, rates can be kept low at all times.⁴⁸

The strength of the scientific evidence of the findings according to the GRADE²⁸ system indicates that the absence of randomization in clinical trials shows a strong possibility of bias, with a lower level of evidence being initially attributed. Observational studies, such as those found in the study, are considered to be highly-biased. However, the GRADE system also evaluates the measure of effect, such as Relative Risk (RR) or Odds Ratio (OR), as a factor to increase the quality of evidence, since it is possible to obtain a higher effect size in observational studies, even in the presence of confounding factors.

In the present review, the risk factor with the greatest effect magnitude was the use of contrast in the CVC, with a nine-fold greater risk (S14) and birth weight ≤ 750 g, with a six-fold greater risk of infection (S11), whereas longer time of catheter use (S3 and S6), type of CVC (such as polyurethane and two-way catheters) (S12), and umbilical CVC for more than five days (S7) showed a two to three-fold higher risk of CVC-BSI. Additionally, CVC repair (S8) and use of a lipid solution (S11) have shown a two-fold increase in the risk for CVC-BSI.

The two studies (S1 and S9) with a higher level of evidence in favor, but that may be considered weak (grade “+1”) according to GRADE assessed gestational age and birth weight and use of parenteral nutrition as risk factors. However, they did not show the measures of effects for adequate analysis and quality assessment of the studies.

It should be pointed out that even in observational studies, with randomization, selection bias can be avoided, with better methodological quality and less risk of confusion, which is proposed for new studies.²⁸

One of the limiting factors of this review is that few well-designed studies were found on CVC-BSI in Latin America. National data are still scarce on the evaluation of risk factors related to the clinical characteristics of the neonatal population and those related to the conditions of insertion and care in the maintenance of CVC and infusion lines, time of use, and reason for insertion and removal of central catheters. Furthermore, due to the ethical aspects involved, it is not feasible to carry out a clinical trial for CVC insertion and evaluation of its outcomes, which would allow the use of observational studies for a systematic review. Other studies should still address the training of the care team to prevent the complications associated with the presence of a CVC, especially bloodstream infections.

However, the authors consider that randomized studies of high methodological quality are necessary to assess the risks related to the use of CVC in neonates. Evidence-based interventions and adequate statistical evaluations of these complications may contribute to the reduction of this risk and aid the planning of the indication and time of permanence of CVCs.

Conclusion

Despite the recommendations for reduction of CVC-associated bloodstream infections, they still show high incidence density rates in Brazil. Low birth weight, small gestational age, and time of use of the device are associated with a higher risk for these infections.

Considering the epidemiological and clinical importance of CVC-BSI, knowledge of the risk factors can contribute to the configuring of clinical protocols and establishing effective preventive measures in the care of patients with CVC.

This systematic review demonstrates that few studies on the risk factors for these infections have provided information on these infections in Brazil and, therefore, the need for more longitudinal studies and better prevention strategies to reduce infection is emphasized.

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

References

- Ramasethu J. Complications of vascular catheters in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol.* 2008;35:199–222.
- Baggio MA, Bazzi FC, Bilibio CA. Cateter central de inserç o perif rica: descriç o da utilizaç o em UTI Neonatal e Pedi trica. *Rev Gaucha Enferm.* 2010;31:70–6.
- Mussi-Pinhata MM, Nascimento SD. Infecç es neonatais hospitalares. *J Pediatr (Rio J).* 2001;77:81–96.
- Couto JC, Andrade GM. Infecç es perinatais. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006.
- Schwab F, Geffers C, Barwolff S, Ruden H, Gastmeier P. Reducing neonatal nosocomial bloodstream infections through participation in a national surveillance system. *J Hosp Infect.* 2007;2007:319–25.
- Marchant EA, Boyce GK, Sadarangani M, Lavoie PM. Neonatal sepsis due to coagulase-negative staphylococci. *Clin Dev Immunol.* 2013;2013:586076.
- Notificaç o dos indicadores nacionais de infecç o em serviç os de sa de da Ag ncia Nacional de Vigil ncia Sanit ria. Brasilia: Minist rio da Saude; 2010.
- Gray JW. Surveillance of infection in neonatal intensive care units. *Early Hum Dev.* 2007;83:157–63.
- Pavcnik-Arnol M. The risk of central line-associated bloodstream infections with different types of central vascular catheters. *Signa Vitae.* 2013;8:15–20.
- Brasil Minist rio da Sa de. Atenç o sa de do rec m-nascido: guia para os profissionais de sa de. Minist rio da Sa de, Secretaria de Atenç o Sa de. Departamento de Aç es Program ticas e Estrat gicas; 2011.
- Dudeck MA, Horan TC, Peterson KD, Allen-Bridson K, Morrell G, Anttila A, et al. National Healthcare Safety Network report, data summary for 2011, device-associated module. *Am J Infect Control.* 2013;41:286–300.
- Taylor JE, McDonald SJ, Tan K. Prevention of central venous catheter-related infection in the neonatal unit: a literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28:1224–30.
- ANVISA. Boletim Informativo Segurança do Paciente e Qualidade em Serviç os de Sa de: Infecç o prim ria da corrente sangu nea: an lise do indicador nacional das unidades de terapia intensiva brasileiras no ano de 2013. Bras lia: Minist rio da Sa de; 2014.
- Romanelli RM, Anchieta LM, Mour o MV, Campos FA, Loyola FC, Mour o PH, et al. Risk factors and lethality of laboratory-confirmed bloodstream infection caused by non-skin contaminant pathogens in neonates. *J Pediatr (Rio J).* 2013;89:189–96.
- Camargo PP, Kimura AF, Tsunehiro MA. Localizaç o inicial da ponta de cateter central de inserç o perif rica (PICC) em rec m-nascidos. *Rev Esc Enferm USP.* 2008;42:732–8.
- O’Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections, 2011. *Am J Infect Control.* 2011;39:534.
- Mularoni A, Madrid M, Azpeltia A, Valls i Soler A. The role of coagulase-negative staphylococci in early onset sepsis in a large European cohort of very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33:e121–5.
- Seale AC, Obiero CW, Berkley JA. Rational development of guidelines for management of neonatal sepsis in developing countries. *Curr Opin Infect Dis.* 2015;28:225–30.

19. Powers RJ, Wirtschafter DW. Decreasing central line associated bloodstream infection in neonatal intensive care. *Clin Perinatol*. 2010;37:247-72.
20. Hermansen MC, Hermansen MG. Intravascular catheter complications in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol*. 2005;32:141-56.
21. Franceschi AT, Cunha ML. Eventos adversos relacionados ao uso de cateteres venosos centrais em rec m-nascidos hospitalizados. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2010;18. Telas 57-63.
22. Tsai MH, Hsu JF, Lien R, Huang HR, Chiang CC, Chu SM, et al. Catheter management in neonates with bloodstream infection and a percutaneously inserted central venous catheter in situ: removal or not? *Am J Infect Control*. 2012;40:59-64.
23. Schulman J, Stricof R, Stevens TP, Horgan M, Gase K, Holzman IR, et al. Statewide NICU central-line-associated bloodstream infection rates decline after bundles and checklists. *Pediatrics*. 2011;127:436-44.
24. Resende DS, Peppe AL, dos Reis H, Abdallah VO, Ribas RM, Gontijo Filho PP. Late onset sepsis in newborn babies: epidemiology and effect of a bundle to prevent central line associated bloodstream infections in the neonatal intensive care unit. *Braz J Infect Dis*. 2015;19:52-7.
25. Stocco JG, Crozeta K, Taminato M, Danski MT, Meier MJ. Avaliação de da mortalidade de neonatos e crianças relacionada ao uso do cateter venoso central: revis o sistem tica. *Acta Paul Enferm*. 2012;25:90-5.
26. da Costa Santos SCM, de Mattos Pimenta CA, Nobre MR. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2007;15:508-11.
27. Russell R, Chung M, Balk EM, Atkinson S, Giovannucci EL, Ip S, et al. Issues and challenges in conducting systematic reviews to support development of nutrient reference values: Workshop Summary: Nutrition Research Series. In: V2, editor. Technical reviews, no 172 systematic review methods. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2009.
28. Brasil. Minist rio da Sa de. Secretaria de Ci ncia, Tecnologia e Insumos Estrat gicos. Diretrizes metodol gicas: Sistema GRADE - manual de graduaç o da qualidade da evid ncia e força de recomendaç o para tomada de decis o em sa de. In: Bras lia. Minist rio da Sa de; 2014, November, 71p.
29. Hruszkewycz V, Holtrop PC, Batton DG, Morden RS, Gibson P, Band JD. Complications associated with central venous catheters inserted in critically ill neonates. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1991;12:544-8.
30. Sengupta A, Lehmann C, Diener-West M, Perl TM, Milstone AM. Catheter duration and risk of CLA-BSI in neonates with PICCs. *Pediatrics*. 2010;125:648-53.
31. Hsu J-F, Tsai M-H, Huang H-R, Lien R, Chu S-M, Huang C-B. Risk factors of catheter-related bloodstream infection with percutaneously inserted central venous catheters in very low birth weight infants: a center's experience in Taiwan. *Pediatr Neonatol*. 2010;51:336-42.
32. Ohki Y, Maruyama K, Harigaya A, Kohno M, Arakawa H. Complications of peripherally inserted central venous catheter in Japanese neonatal intensive care units. *Pediatr Int*. 2013;55:185-9.
33. Milstone AM, Reich NG, Advani S, Yuan G, Bryant K, Coffin SE, et al. Catheter dwell time and CLABSIs in neonates with PICCs: a multicenter cohort study. *Pediatrics*. 2013;132:e1609-15.
34. Greenberg RG, Cochran KM, Smith PB, Edson BS, Schulman J, Lee HC, et al. Effect of catheter dwell time on risk of central line-associated bloodstream infection in infants. *Pediatrics*. 2015;136:1080-6.
35. Yumani DF, van den Dungen FA, van Weissenbruch MM. Incidence and risk factors for catheter-associated bloodstream infections in neonatal intensive care. *Acta Paediatr*. 2013;102:e293-8.
36. Duarte ED, Pimenta AM, Silva BC, Paula CM. Fatores associados infecç o pelo uso do cateter central de inserç o perif rica em unidade de terapia intensiva neonatal. *Rev Esc Enferm USP*. 2013;47:547-54.
37. Barbosa M, Figueiredo V, Wernet M, Pires P. Infecç o de corrente sangu nea relacionada ao uso de cateteres venosos centrais em rec m-nascidos. *Nursing*. 2009;11:82-6.
38. Shalabi M, Adel M, Yoon E, Aziz K, Lee S, Shah PS. Risk of infection using peripherally inserted central and umbilical catheters in preterm neonates. *Pediatrics*. 2015;136:1073-9.
39. Bellemin K, Voirin N, Bonfils M, Bouamari H, Vincent A, Valdeyron ML, et al. Catheter-related infections in neonatal intensive care units: a prospective multicentre surveillance. *BMC Proc*. 2011;5:S07.
40. Costa P, Paiva ED, Kimura AF, Castro TE. Fatores de risco para infecç o de corrente sangu nea associada ao cateter central de inserç o perif rica em neonatos. *Acta Paul Enferm*. 2016;29:161-8.
41. Geffers C, Gastmeier A, Schwab F, Groneberg K, Ruden H, Gastmeier P. Use of central venous catheter and peripheral venous catheter as risk factors for nosocomial bloodstream infection in very-low-birth-weight infants. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31:395-401.
42. Padula MA, Dewan ML, Shah SS, Padula AM, Srinivasan L, McGowan KL, et al. Risk factors associated with laboratory-confirmed bloodstream infections in a tertiary neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33:1027-32.
43. Thapa B, Thapa A, Aryal DR, Thapa K, Pun A, Khanal S, et al. Neonatal sepsis as a major cause of morbidity in a tertiary center in Kathmandu. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2013;52:549-56.
44. Kime T, Mohsini K, Nwankwo MU, Turner B. Central line "attention" is their best prevention. *Adv Neonatal Care*. 2011;11:242-8, quiz 9-50.
45. Romanelli RM, Anchieta LM, Bueno ES, de Jesus LA, Rosado V, Clemente WT. Empirical antimicrobial therapy for late-onset sepsis in a neonatal unit with high prevalence of coagulase-negative *Staphylococcus*. *J Pediatr (Rio J)*. 2016; 92:472-8.
46. Mueller JT, Wright AJ, Fedraw LA, Murad MH, Brown DR, Thompson KM, et al. Standardizing central line safety: lessons learned for physician leaders. *Am J Med Qual*. 2013;29:191-9.
47. Lee JH. Catheter-related bloodstream infections in neonatal intensive care units. *Korean J Pediatr*. 2011;54:363-7.
48. Erdei C, McAvoy LL, Gupta M, Pereira S, McGowan EC. Is zero central line-associated bloodstream infection rate sustainable? A 5-year perspective. *Pediatrics*. 2015;135:e1485-93.

6.1 ANEXO 2

INSTRUÇÃO TÉCNICA DE TRABALHO VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA - PACIENTES DA UNIDADE NEONATAL

Quem: Enfermeiro da CCIH.

Objetivo: monitorar todos os pacientes dos serviços da unidade neonatal) internados na Instituição para fins de vigilância epidemiológica.

Descrição da Instrução de Trabalho:

1. Separar os materiais necessários:

01 formulário de cadastro de pacientes: CADASTRO DE PACIENTE – BERÇÁRIO, CTI NEONATAL E CTI PEDIÁTRICO e CADASTRO DE PACIENTE – FOLHA COMPLEMENTAR

01 Caneta esferográfica azul ou preta

01 Prontuário do paciente (disponível em recurso MVPEP ou prontuário físico na unidade neonatal)

01 Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas relacionados à Saúde (CID – 10)

01 Lista de códigos de serviços e subserviços: Serviços e Subserviços para preenchimento da Folha de Cadastro do Paciente e Notificação de IH

01 Lista de códigos de antimicrobianos:

01 Lista de códigos de procedimentos invasivos:

01 Lista de códigos de procedimentos cirúrgicos:

2. Preenchimento do Formulário “CADASTRO DE PACIENTE - BERÇÁRIO, CTI NEONATAL E CTI PEDIÁTRICO”

Frente do formulário:

- ID: número de identificação exclusivo de cada paciente cadastrado nos bancos de dados eletrônicos da unidade neonatal (banco de serviço NEO). Deixar em branco. Será anotado pelo subgrupo de Epidemiologia.
- Registro: registro SAME do paciente. Campo numérico de preenchimento obrigatório. Observação: para o serviço de Neonatologia será permitido deixar o campo em branco se o paciente ainda não possuir registro SAME. Nesse caso, o banco de dados eletrônico atribuirá ao registro SAME o mesmo valor do ID do paciente.
- Nome: nome do paciente. Campo alfanumérico de preenchimento obrigatório.
- Data de nascimento: data de nascimento do paciente. Preenchimento obrigatório. Formato “dd/mm/aaaa”.
- Sexo: sexo do paciente. Assinalar “M” (masculino), “F” (feminino), ou “I” (ignorado). Preenchimento obrigatório.
- Peso nascimento (g): o primeiro peso do neonato, em gramas, após o parto. Preenchimento obrigatório .
- IG (semanas): idade gestacional do neonato ao nascimento, em semanas. O campo poderá ser deixado em branco se, por qualquer motivo, não for possível recuperar o dado.
- Estatura (cm): primeira estatura do neonato, em centímetros, após o parto. Não anotar casa decimal: para decimal correspondente até 5 mm, arredondar para o número inteiro anterior; para decimal maior que 5 mm, arredondar para o próximo número inteiro. Ex: 44,4 cm ou 44,5 cm: arredondar para 44 cm; 44,6 cm: arredondar para 45 cm. Preencher para o serviço de Neonatologia. O campo poderá ser deixado em branco se, por qualquer motivo, não for possível recuperar o dado.

- Apgar '1: escala de Apgar no primeiro minuto após o nascimento, de zero até dez. O campo poderá ser deixado em branco se, por qualquer motivo, não for possível recuperar o dado.
- '5: escala de Apgar no quinto minuto após o nascimento, de zero até dez. O campo poderá ser deixado em branco se, por qualquer motivo, não for possível recuperar o dado.
- Serviço: serviço no qual o paciente for acompanhado. Preenchimento obrigatório. Ver lista “Serviços e Subserviços para preenchimento da Folha de Cadastro do Paciente e Notificação de IH”.
- Subserviço: subserviço no qual o paciente for acompanhado. Preenchimento obrigatório. Ver lista “Serviços e Subserviços para preenchimento da Folha de Cadastro do Paciente e Notificação de IH”. Observação: o subserviço ao qual o paciente pertence deverá ser avaliado na admissão na unidade de internação, e não deverá ser modificado posteriormente. Ex: neonato com peso ao nascimento igual a 750 g pertencerá ao subserviço NEO1 durante toda a internação.
- Andar: andar e ala da unidade de internação. Ex: 4º Oeste. Preenchimento obrigatório.
- Leito: leito na unidade de internação. Preenchimento obrigatório. Observações: apenas um leito poderá ser anotado, por internação, para cada paciente. Considerar o leito onde o paciente permaneceu por maior período de tempo. Se o leito não for numerado, ou por qualquer motivo não for possível identificar o leito em que o paciente esteve internado, anotar 0 (zero).
- Data de Admissão na Unidade: data da admissão na unidade de internação correspondente ao serviço no qual o paciente for acompanhado. Preenchimento obrigatório. Formato “dd/mm/aaaa”.
- Data de Saída da Unidade: data de saída (alta, óbito, transferência) da unidade de internação correspondente ao serviço no qual o paciente for acompanhado. Preenchimento obrigatório. Formato “dd/mm/aaaa”.
- Procedência: origem do paciente à admissão na unidade de internação correspondente ao serviço no qual o paciente for acompanhado. Preenchimento obrigatório (assinalar apenas uma das opções):
 - Comunidade: a data de admissão na unidade de internação menos a data de admissão na Instituição (Pronto-Atendimento) é menor ou igual a “1”, e o paciente foi admitido na Instituição proveniente da comunidade.
 - Outro hospital: a data de admissão na unidade de internação menos a data de admissão na Instituição (Pronto-Atendimento) é menor ou igual a “1”, e o paciente foi transferido de outro hospital para o HC/UFGM, independentemente do tempo de permanência naquele hospital.
 - PA: a data de admissão na unidade de internação menos a data de admissão na Instituição (Pronto-Atendimento) é maior que “1”, e o paciente foi transferido do Pronto-Atendimento.
 - Outros Setores HC: a data de admissão na unidade de internação menos a data de admissão na Instituição é maior que “1” (Pronto-Atendimento ou data de nascimento, se nascido no HC/UFGM), e o paciente foi transferido de outra unidade de internação do HC/UFGM (exceto Pronto-Atendimento, Berçário, Bloco Obstétrico e CTI infantil).
 - CTI: a data de admissão na unidade de internação menos a data de admissão na Instituição (Pronto-Atendimento ou data de nascimento, se nascido no HC/UFGM) é maior que “1”, e o paciente foi transferido do CTI infantil.
 - Berçário: a data de admissão na unidade de internação menos a data de admissão na Instituição (Pronto-Atendimento ou data de nascimento, se nascido no HC/UFGM) é maior que “1”, e o paciente foi transferido do berçário.
 - BO: a data de admissão na unidade de internação menos a data de admissão na Instituição (nascimento no Bloco Obstétrico do HC/UFGM) é menor ou igual a “1”, e o paciente foi transferido do Bloco Obstétrico.

Exemplo 1:

Data de Admissão na Unidade: 02/01/2008

Data de Admissão na Instituição (PA): 01/01/2008 (Paciente proveniente da comunidade)

02/01/2008 – 01/01/2008 = 1: marcar “Comunidade”

Exemplo 2:

Data de Admissão na Unidade: 02/01/2008

Data de Admissão na Instituição (PA): 01/01/2008 (Paciente transferido de outro hospital)

02/01/2008 – 01/01/2008 = 1: marcar “Outro hospital”

Exemplo 3:

Data de Admissão na Unidade: 03/01/2008

Data de Admissão na Instituição (PA): 01/01/2008 (Paciente transferido de outro hospital)

03/01/2008 – 01/01/2008 = 2: marcar “PA”

Exemplo 4:

Data de Admissão na Unidade (berçário): 03/01/2008 (transferência do CTI infantil)

Data de Admissão na Instituição (PA): 01/01/2008

03/01/2008 – 01/01/2008 = 2: marcar “CTI”

- Óbito durante internação na Unidade?: assinalar obrigatoriamente “Sim” se o paciente morreu na unidade de internação correspondente ao serviço no qual foi acompanhado, ou “Não” se o paciente saiu da unidade de internação por outros motivos (alta, transferência).
- Data do Óbito: preencher obrigatoriamente se for marcado “Sim” em “Óbito durante internação na Unidade?”. Formato “dd/mm/aaaa”.
- Diagnósticos: diagnósticos de doenças e problemas relacionados à saúde (exceto infecções hospitalares) do paciente, na admissão no serviço ou durante internação:
 - CID: código CID-10 do diagnóstico. Preenchimento obrigatório.
 - Descrição: texto livre, de preenchimento opcional, para descrever o diagnóstico.
 - IC: infecção comunitária. Assinalar para diagnóstico de infecção não classificada como hospitalar.
- Procedimentos cirúrgicos: anotar obrigatoriamente o código do procedimento cirúrgico em “Cód.”, a descrição do procedimento cirúrgico em “Descrição” (texto livre), e a data do procedimento cirúrgico em “Data” (formato “dd/mm/aaaa”). Assinalar “Prótese” houve implante de prótese durante o procedimento cirúrgico, e “UI” se o procedimento cirúrgico foi realizado fora do bloco cirúrgico (ex: na própria unidade de internação). Ver lista “Códigos de Procedimentos Cirúrgicos (NHSN) para preenchimento de Folha de Cadastro do Paciente” para consulta de códigos. Observação: apenas procedimentos cirúrgicos NHSN deverão ser digitados no banco de dados. Se o procedimento cirúrgico não for NNIS, assinalar com “X” o campo “Cód.”.
- São incluídos nessa vigilância os recém-nascidos, em unidade neonatal, que preencham pelo menos um dos seguintes critérios
 - Peso ≤ 1.500 g
 - Uso de cateter venoso central (PICC, KTU, felebotomia e outros)
 - Uso de assistência ventilatória (RN em ventilação mecânica sob entubação ou traqueostomia)
 - Presença de quadro infeccioso com manifestação sistêmica (ex.: pneumonia, infecção da corrente sanguínea, enterocolite, meningite e outros)
 - Pós-operatório
- Os pacientes deverão ser monitorados e computados no denominador enquanto permanecerem na unidade de terapia intensiva neonatal ou unidade de cuidados intermediários e deixarão de fazer parte deste tipo de vigilância quando saírem de alta da unidade neonatal ou até 90 dias de vida

- Responsável pelo Cadastro e Data: o enfermeiro responsável pelo cadastro e acompanhamento do paciente durante a internação na unidade de internação deverá assinar e carimbar o formulário no campo “Responsável pelo Cadastro”, e anotar a data do cadastro no campo “Data”, quando houver saída da unidade (alta, óbito ou transferência).
- Responsável pela Digitação e Data: deixar em branco. Será preenchido pelo subgrupo Epidemiologia.

Verso do formulário:

- Evolução:
 - Hipertermia /Hipotermia: anotar a temperatura axilar se maior ou igual a 37,8°C (paciente com idade maior que um ano), maior ou igual a 37,6°C (paciente com idade até um ano), ou menor ou igual a 35,9°C (independentemente da idade), e a data.
 - Leucopenia (< 4.000 leucócitos /mm³) ou leucocitose (>= 12.000 leucócitos /mm³).
 - Ausculta pulmonar: anotar as alterações da ausculta (crepitações ou sons respiratórios).
 - Aspecto da secreção traqueal.
 - Início ou piora da tosse ou dispnéia ou taquipnéia.
 - Piora da troca gasosa (ex: dessaturação de O₂, aumento da necessidade de O₂ ou aumento da demanda respiratória).
 - Ferida Operatória (FO): anotar o aspecto da ferida e tipo de secreção, se presente (serosa, serossanguinolenta, purulenta, etc.).
 - Outros: anotar relato de calafrios, hipotensão, oligúria, disúria, urgência miccional, entre outras alterações.
 - Observações: anotar alterações relacionadas à infecção que o paciente apresentar durante a internação.
- Exames:
 - Tipo: anotar o nome do exame relacionado à detecção de infecção (ex: hemocultura, urocultura, radiografia de tórax, proteína C reativa, etc.).
 - Data: anotar a data de coleta do material para o exame.
 - Resultado: anotar o resultado do exame.
- Antimicrobianos:
 - Cód: anotar o código do antimicrobiano. Ver “Lista de antimicrobianos para preenchimento da Folha de Cadastro do Paciente”. Apenas o código de antimicrobianos administrados por via **oral ou parenteral** deverá ser anotado. Se o uso for **tópico**, assinalar “X” no campo “Cód”. Preenchimento obrigatório.
 - Nome: anotar o nome do antimicrobiano. Texto livre. Preenchimento opcional.
 - Início: data de início do uso do antimicrobiano. Se o início da administração do antimicrobiano ocorreu fora do HC/UFMG (ex: comunidade, outro hospital) considerar a data de admissão na unidade de internação atual. Se o início da administração do antimicrobiano ocorreu em outra unidade de internação do HC/UFMG, considerar a data de início naquela unidade (a data de início será anterior à admissão na unidade de internação atual). Preenchimento obrigatório. Formato “dd/mm/aaaa”.
 - Término: data de suspensão do antimicrobiano. Se o paciente receber alta da unidade de internação em uso do antimicrobiano, anotar a data da alta da unidade. Preenchimento opcional. Formato “dd/mm/aaaa”.
- Procedimentos:
 - Cód.: anotar o código do procedimento invasivo. Ver lista “Procedimentos invasivos para preenchimento da Folha de Cadastro do Paciente e Folha de Notificação de IH”. Preenchimento obrigatório.
 - Início: data de início do procedimento invasivo. Se o início do procedimento ocorreu fora do HC/UFMG (ex: outro hospital) ou em outra unidade de internação do HC/UFMG, considerar a data de admissão na unidade de internação atual. Preenchimento obrigatório. Formato “dd/mm/aaaa”.

- Término: data de término do procedimento invasivo. Se o paciente receber alta da unidade de internação em uso do procedimento, anotar a data de alta da unidade. Preenchimento obrigatório. Formato “dd/mm/aaaa”.
- Notificações de IH:
 - Topografias Princ./Espec.: anotar topografia principal e específico caso haja diagnóstico de infecção hospitalar para o paciente. Ex: BSI/LCBI1 (infecção da corrente sanguínea com confirmação laboratorial - critério 1); PNEU/PNEU3 (pneumonia do paciente imunocomprometido).
 - Data: data do diagnóstico da IH. Formato “dd/mm/aaaa”.

Preenchimento do formulário “CADASTRO DE PACIENTE – FOLHA COMPLEMENTAR”

- Deverá ser preenchido da mesma forma que o formulário “CADASTRO DE PACIENTE – BERÇÁRIO, CTI NEONATAL E CTI PEDIÁTRICO”.
- Utilizar o formulário de folha complementar apenas se não houver mais espaço para anotação no formulário “CADASTRO DE PACIENTE – BERÇÁRIO, CTI NEONATAL E CTI PEDIÁTRICO”.
- Anotar o número 01 no campo “Folha n°” da primeira folha complementar. Se houver necessidade do uso de mais folhas, essas deverão ser numeradas, em ordem crescente, a partir do número 02.

Em caso de não conformidade:

- Dificuldade de acesso ao prontuário: anotar o motivo (ex: realização de exame ou procedimento cirúrgico fora da unidade).
- Dúvida em relação aos dados contidos no prontuário: discutir junto ao subgrupo da CCIH de referência, e com a equipe assistencial.

Referências Bibliográficas:

- Horan TC., Gaynes RP. Surveillance of nosocomial infections. In: Mayhall CG, editor. Hospital Epidemiology and Infection Control, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 1659-1702
- Centro de Controle de Doenças (CDC). The National Healthcare Safety Network (NHSN) Manual – Patient Safety Component Protocol. Disponível em http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/nhsn/NHSN_Manual_PatientSafetyProtocol_CURRENT.pdf. Acessado em 01/01/2008
 - França E, Ribeiro MR, Oliveira AC, Armond GA. Vigilância das infecções hospitalares. In: Manual de Infecção Hospitalar: epidemiologia, prevenção e controle. Rio de Janeiro: MEDSI, 2001: 110-34.
 - Brasil, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Neonatologia: critérios nacionais de infecções associadas à assistência à saúde. Brasília: ANVISA; 2013. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/segurancadopaciente/documentos/junho/Modulo%20-%20Neonatalogia.pdf>.

6.2 ANEXO 3

FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS DO PICC DA UNIDADE NEONATAL

| FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS DO PICC | |
|---|--|
| IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE | |
| RN de: _____ | Leito: _____ Registro: _____ |
| Sexo: ()fem ()masc | IG nascimento: _____ sem Peso nascimento: _____ g Data nascimento: ____/____/____ |
| DADOS REFERENTES À INSERÇÃO | |
| Data: ____/____/____ | Enf. Responsável: _____ COREN: _____ |
| Dias de vida à inserção: _____ dias | IGC à inserção: _____ sem Peso mais recente à inserção: _____ g |
| Motivo da inserção: ()NPT ()ATBs sepse precoce ()ATBs sepse tardia ()aminas ()STE TIG>4 ()suspensão do KTU ()acesso venoso difícil ()necessidade de 2° acesso ()dieta suspensa prolongada motivo: _____ ()outro motivo: _____ | |
| Tipo de cateter usado: ()Vygon ()Biomedical ()Silmag ()BD ()outro: _____ | |
| Material do cateter: ()silicone ()poliuretano | Lote: _____ |
| Local da punção: ()MSD ()MSE ()MID ()MIE ()pescoço ()cabeça | |
| Vaso acessado: ()basílica ()cefálica ()cefálica acessória ()cubital ()axilar ()arco dorsal da mão ()jugular externa - ()direita ()esquerda ()femoral ()grande safena ()pequena safena ()arco dorsal do pé ()auricular posterior - ()direita ()esquerda ()temporal - ()direita ()esquerda | |
| Medida a ser inserida na veia escolhida: _____ cm Não realizou? Motivo: _____ | |
| Quantidade inserida: _____ cm | Cateter cortado? ()não ()sim Quantos cm? _____ cm |
| Número de punções necessárias: _____ punções | Tempo de duração procedimento: _____ minutos |
| Método controle da dor: ()glicose 25% + sucção ()sucção não nutritiva ()bolus fentanil ()outro: _____ | |
| Intercorrências durante a inserção: ()sem intercorrências ()sangramento aumentado ()hematoma na inserção ()necessidade de massagem ()não progride mesmo com massagem ()furo ou rompimento completo durante inserção ()contaminação procedimento ()RN muito agitado ()paciente instável à manipulação ()outra: _____ | |
| Posicionamento do cateter ao raio X: ()CENTRAL - ()veia cava superior ()veia subclávia ()veia cava inferior ()INTRACARDÍACO ()PERIFÉRICO - ()desvio do trajeto ()quantidade inserida insuficiente ()não progrediu mais | |
| MANUTENÇÃO DO CATETER | |
| CURATIVOS | |
| 1. | Data: ____/____/____ Enf. Responsável: _____ Antisséptico: ()clorhexedine ()nenhum Motivo troca: ()7 dias vencendo ()mais 7 dias vencido ()curativo solto ()curativo sujo ()curativo molhado ()tracionar Intercorrências: ()nenhuma ()contaminação ()tração acidental ()migração ()outra: _____ |
| 2. | Data: ____/____/____ Enf. Responsável: _____ Antisséptico: ()clorhexedine ()nenhum Motivo troca: ()7 dias vencendo ()mais 7 dias vencido ()curativo solto ()curativo sujo ()curativo molhado ()tracionar Intercorrências: ()nenhuma ()contaminação ()tração acidental ()migração ()outra: _____ |
| 3. | Data: ____/____/____ Enf. Responsável: _____ Antisséptico: ()clorhexedine ()nenhum Motivo troca: ()7 dias vencendo ()mais 7 dias vencido ()curativo solto ()curativo sujo ()curativo molhado ()tracionar Intercorrências: ()nenhuma ()contaminação ()tração acidental ()migração ()outra: _____ |
| 4. | Data: ____/____/____ Enf. Responsável: _____ Antisséptico: ()clorhexedine ()nenhum Motivo troca: ()7 dias vencendo ()mais 7 dias vencido ()curativo solto ()curativo sujo ()curativo molhado ()tracionar Intercorrências: ()nenhuma ()contaminação ()tração acidental ()migração ()outra: _____ |
| 5. | Data: ____/____/____ Enf. Responsável: _____ Antisséptico: ()clorhexedine ()nenhum Motivo troca: ()7 dias vencendo ()mais 7 dias vencido ()curativo solto ()curativo sujo ()curativo molhado ()tracionar Intercorrências: ()nenhuma ()contaminação ()tração acidental ()migração ()outra: _____ |
| 6. | Data: ____/____/____ Enf. Responsável: _____ Antisséptico: ()clorhexedine ()nenhum Motivo troca: ()7 dias vencendo ()mais 7 dias vencido ()curativo solto ()curativo sujo ()curativo molhado ()tracionar Intercorrências: ()nenhuma ()contaminação ()tração acidental ()migração ()outra: _____ |

Anexo 3 (verso)

FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS DO PICC DA UNIDADE NEONATAL

| | | | | | | | | | | | |
|--|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| 7 | Data: ___/___/___ Enf. Responsável: _____ Antisséptico: ()clorohexedine ()nenhum Motivo troca: ()7 dias vencendo ()mais 7 dias vencido ()curativo solto ()curativo sujo ()curativo molhado ()tracionar Intercorrências: ()nenhuma ()contaminação ()tração acidental ()migração ()outra: _____ | | | | | | | | | | |
| 8 | Data: ___/___/___ Enf. Responsável: _____ Antisséptico: ()clorohexedine ()nenhum Motivo troca: ()7 dias vencendo ()mais 7 dias vencido ()curativo solto ()curativo sujo ()curativo molhado ()tracionar Intercorrências: ()nenhuma ()contaminação ()tração acidental ()migração ()outra: _____ | | | | | | | | | | |
| 9 | Data: ___/___/___ Enf. Responsável: _____ Antisséptico: ()clorohexedine ()nenhum Motivo troca: ()7 dias vencendo ()mais 7 dias vencido ()curativo solto ()curativo sujo ()curativo molhado ()tracionar Intercorrências: ()nenhuma ()contaminação ()tração acidental ()migração ()outra: _____ | | | | | | | | | | |
| 10 | Data: ___/___/___ Enf. Responsável: _____ Antisséptico: ()clorohexedine ()nenhum Motivo troca: ()7 dias vencendo ()mais 7 dias vencido ()curativo solto ()curativo sujo ()curativo molhado ()tracionar Intercorrências: ()nenhuma ()contaminação ()tração acidental ()migração ()outra: _____ | | | | | | | | | | |
| 11 | Data: ___/___/___ Enf. Responsável: _____ Antisséptico: ()clorohexedine ()nenhum Motivo troca: ()7 dias vencendo ()mais 7 dias vencido ()curativo solto ()curativo sujo ()curativo molhado ()tracionar Intercorrências: ()nenhuma ()contaminação ()tração acidental ()migração ()outra: _____ | | | | | | | | | | |
| MANUTENÇÃO DO CATETER | | | | | | | | | | | |
| INTERCORRÊNCIAS | | | | | | | | | | | |
| 1. | Data: ___/___/___ Enf. Responsável: _____ Intercorrência: ()cateter furado ()cateter rompido totalmente ()migração ()obstrução ()exteriorização ()flebite ()desconexão acidental ()sinais flogísticos na inserção ()extravasamento ()infiltração ()outro: _____ Medida adotada: ()reconstituição ()desobstrução com técnica de tree-way ()troca curativo ajustando parte migrada Sucesso do procedimento: ()cateter perdido ()cateter reconstituído sem nova intercorrência ()cateter furou novamente e necessitou nova reconstituição no mesmo procedimento ()cateter reconstituído sem sucesso, manteve obstrução ()desobstrução sem sucesso | | | | | | | | | | |
| 2. | Data: ___/___/___ Enf. Responsável: _____ Intercorrência: ()cateter furado ()cateter rompido totalmente ()migração ()obstrução ()exteriorização ()flebite ()desconexão acidental ()sinais flogísticos na inserção ()extravasamento ()infiltração ()outro: _____ Medida adotada: ()reconstituição ()desobstrução com técnica de tree-way ()troca curativo ajustando parte migrada Sucesso do procedimento: ()cateter perdido ()cateter reconstituído sem nova intercorrência ()cateter furou novamente e necessitou nova reconstituição no mesmo procedimento ()cateter reconstituído sem sucesso, manteve obstrução ()desobstrução sem sucesso | | | | | | | | | | |
| 3. | Data: ___/___/___ Enf. Responsável: _____ Intercorrência: ()cateter furado ()cateter rompido totalmente ()migração ()obstrução ()exteriorização ()flebite ()desconexão acidental ()sinais flogísticos na inserção ()extravasamento ()infiltração ()outro: _____ Medida adotada: ()reconstituição ()desobstrução com técnica de tree-way ()troca curativo ajustando parte migrada Sucesso do procedimento: ()cateter perdido ()cateter reconstituído sem nova intercorrência ()cateter furou novamente e necessitou nova reconstituição no mesmo procedimento ()cateter reconstituído sem sucesso, manteve obstrução ()desobstrução sem sucesso | | | | | | | | | | |
| RETIRADA DO CATETER | | | | | | | | | | | |
| Data: ___/___/___ Enf. Responsável: _____ Motivo de retirada: ()obito ()fim da terapêutica ()intercorrência sem solução ()crescimento de fungos na hemocultura ()crescimento de outro microorganismo na hemocultura - especificar: _____ ()suspeita trombo ()suspeita de embolismo ()piora clínica sem motivo ()suspeita de infecção relacionada ao cateter Coleta da ponta do cateter? ()sim ()não | | | | | | | | | | | |
| OBSERVAÇÕES | | | | | | | | | | | |
| <table border="1" style="width: 100%; height: 100px;"> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> </table> | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |

6.3 ANEXO 4

CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COEP



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE – 33343914.3.0000.5149

Interessado(a): Prof^a. Roberta Maia de Castro Romanelli
Departamento de Pediatria
Faculdade de Medicina- UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 17 de setembro de 2014, o projeto de pesquisa intitulado "**Estudo randomizado dos fatores de risco relacionados à ocorrência de infecção associada a cateteres centrais em unidade de terapia intensiva neonatal**".

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto através da Plataforma Brasil.

A handwritten signature in black ink, reading 'Telma C. Medeiros Lorentz'.

Prof. Dr^a. Telma Campos Medeiros Lorentz
Coordenadora do COEP-UFMG