

5.1 MANUSCRITO 1

PERFIL DE INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE E ASSOCIAÇÃO COM A MORTALIDADE

O manuscrito será submetido à revista Ciências & Saúde Coletiva e foi elaborado conforme as normas para submissão – instrução para colaboradores, disponível em: https://www.cienciaesaudecoletiva.com.br/uploads/atualizacao_CSC_ptbr_2024_REV_Normas.pdf.

- O espaçamento de 1,5 foi mantido apenas para apresentação da dissertação, para a submissão ao periódico será modificado para espaçamento duplo.

Perfil de infecções relacionadas à assistência à saúde e associação com a mortalidade

Profile of healthcare-associated infections and their association with mortality

Perfil de las infecciones asociadas a la atención médica y su asociación con la mortalidade

Karla Neco Rodrigues (<https://orcid.org/0000-0002-1038-4111>)¹

Gisele da Silveira Lemos (<https://orcid.org/0000-0001-8987-0245>)²

¹ Mestranda em Ciência da Saúde. Programa de Pós-graduação em Enfermagem e Saúde. Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia.

² Doutora em Medicamentos e Assistência Farmacêutica. Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia.

Resumo Objetivo: avaliar o perfil de infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) e sua associação com a mortalidade em um período de seis anos. Métodos: Estudo transversal e retrospectivo, realizado entre janeiro de 2019 a dezembro de 2024, em um hospital público do nordeste do Brasil. A associação entre mortalidade e as variáveis clínicas e sociodemográficas foi determinada por meio de regressão logística múltipla. Resultados: Compuseram o estudo 1.601 pacientes, com 2.385 amostras de culturas positivas associadas às IRAS, onde a maioria eram idosos (59,1%), do sexo masculino (59,7%), internados na unidade de terapia intensiva (UTI) (60,0%), com pneumonia associada a ventilação mecânica (PAVM) (35,2%), por patógenos gram negativos (81,4%), sendo o principal microrganismo a *Pseudomonas aeruginosa* (19,0%). A mortalidade hospitalar por IRAS apresentou associação independente com as variáveis: idoso (OR=2,76; IC95% 2,172–3,501), internação em UTI (OR=3,31; IC95% 2,229–4,912), PAVM (OR=1,62; IC95% 1,177–2,235) e Infecção Primária de Corrente Sanguínea (OR=1,74; IC95% 1,291–2,334). Em contraste, o perfil multissensível apresentou efeito protetor (OR=0,75; IC95% 0,576–0,975). Assim, as ações voltadas para a redução da mortalidade por IRAS devem ter como foco a idade, a unidade de internação, a topografia infecciosa, o agente etiológico e perfil de resistência.

Palavras-chaves Infecção hospitalar, Mortalidade hospitalar, Prevalência.

Abstract Objective: To evaluate the profile of healthcare-associated infections (HAIs) and their association with mortality over a six-year period. Methods: A cross-sectional, retrospective study was conducted between January 2019 and December 2024 at a public hospital in northeastern Brazil. The association between mortality and clinical and sociodemographic variables was determined using multiple logistic regression. Results: The study included 1,601 patients, with 2,385 positive culture samples associated with HAIs. The majority were elderly (59.1%), male (59.7%), admitted to the intensive care unit (ICU) (60.0%), with ventilator-associated pneumonia (VAP) (35.2%), caused by Gram-negative pathogens (81.4%), with the main microorganism being *Pseudomonas aeruginosa* (19.0%). Hospital mortality due to HAIs was independently associated with the following variables: elderly (OR=2.758; 95%CI 2.172–3.501), ICU admission (OR=3.309; 95%CI 2.229–4.912), VAP (OR=1.622; 95%CI 1.177–2.235), and CLABSI (OR=1.736; 95%CI 1.291–2.334). In contrast, the multisensitive profile showed a protective effect (OR=0.749; 95%CI 0.576–0.975). Therefore, actions aimed at reducing mortality due to HAIs in

the hospital investigated should focus on age, admission unit, infectious topography, etiological agent, and resistance profile.

Keywords: Cross Infection, Hospital Mortality, Prevalence

Resumen Objetivo: Evaluar el perfil de las infecciones asociadas a la atención médica (IAAS) y su asociación con la mortalidad durante un período de seis años. Métodos: Se realizó un estudio transversal retrospectivo entre enero de 2019 y diciembre de 2024 en un hospital público del noreste de Brasil. La asociación entre la mortalidad y las variables clínicas y sociodemográficas se determinó mediante regresión logística múltiple. Resultados: El estudio incluyó a 1.601 pacientes, con 2.385 muestras de cultivo positivas asociadas a IAS. La mayoría eran ancianos (59,1%), hombres (59,7%), ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) (60,0%), con neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAVM) (35,2%), causada por patógenos gramnegativos (81,4%), siendo el principal microorganismo *Pseudomonas aeruginosa* (19,0%). La mortalidad hospitalaria por IRAS se asoció de forma independiente con las siguientes variables: edad avanzada (OR=2,758; IC95% 2,172–3,501), ingreso en UCI (OR=3,309; IC95% 2,229–4,912), NAVM (OR=1,622; IC95% 1,177–2,235) e ICC (OR=1,736; IC95% 1,291–2,334). Por el contrario, el perfil multisensible mostró un efecto protector (OR=0,749; IC95% 0,576–0,975). Por lo tanto, las acciones dirigidas a reducir la mortalidad por IRAS en el hospital investigado deben centrarse en la edad, la unidad de ingreso, la topografía infecciosa, el agente etiológico y el perfil de resistencia. **Palabras claves:** Infección Hospitalaria, Mortalidad Hospitalaria, Prevalencia

Introdução

As infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) estão entre as principais causas de mortalidade no Brasil¹. Anualmente, ocorrem cerca de 45 mil óbitos, com estimativa que alcance até 100 mil por ano^{2,3}. É considerada um problema de saúde pública com grande impacto econômico e social^{4,5}, pois seu aparecimento está associado ao agravamento do quadro clínico, aumento do tempo de internação, incapacidade à longo prazo, custos desnecessários e disseminação de patógenos multirresistentes^{4,6}.

É uma condição de etiologia multifatorial e prevenível⁷, haja vista que existem medidas de prevenção e controle que quando aplicadas de maneira correta, anulam o seu aparecimento². Uma revisão sistemática aponta 27 fatores de riscos, sendo os principais, o uso de dispositivos invasivos, ser idoso, sexo masculino, cirurgias, uso prévio de antimicrobianos e internação superior a 15 dias⁵. Além disso, estar internado em unidade de terapia intensiva (UTI)⁸ tem maior probabilidade de desenvolver IRAS em até 30% dos casos⁹.

No cenário epidemiológico, a prevalência mundial de IRAS vem aumentando nos últimos anos, com estimativa entre 5 a 15% para os países desenvolvidos e 25% para países em desenvolvimento⁴. Nos Estados Unidos é considerada a sexta causa de morte hospitalar¹⁰ e os

custos por hospitalização podem chegar até 45 bilhões por ano¹¹. No Brasil, a taxa média de infecção hospitalar é 15%², com maior densidade de incidência para pneumonia associada a ventilação mecânica com percentual de 9,9%, em 2023, em pacientes internados em UTI⁴².

Um dos fatores importantes para o aumento da taxa de mortalidade é a prevalência de microrganismos multidroga resistente (MDR)¹⁰. Na Europa, em estudo conduzido na Grécia em hospitais terciários, identificou-se a prevalência de patógenos gram negativos, principalmente na UTI, sendo os principais: *Klebsiella spp*, *Acinetobacter spp* e *Pseudomonas spp*, além disso, 78,4% das espécies de *Klebsiella pneumoniae spp* eram resistentes às cefalosporinas de terceira geração (KRC3G) enquanto 95,3% dos *Acinetobacter baumannii* foram não suscetíveis aos carbapenêmicos (CRAB)¹². Em uma pesquisa multicêntrica, longitudinal, que envolveu 88 países, constatou-se uma taxa de mortalidade hospitalar de 32% por MDR, sendo que o perfil de resistência envolvia a KRC3G e CRAB, e estavam associados a um maior risco de mortalidade hospitalar (OR= 1,29; OR:1,40), respectivamente¹³.

Dado o impacto das IRAS na seleção e disseminação de patógenos multirresistentes e na mortalidade hospitalar, é crucial estimar sua prevalência nas diferentes unidades e examinar sua associação com a ocorrência de óbitos, por se tratar de eventos majoritariamente preveníveis e indicativos de qualidade assistencial. Contudo, identifica-se lacuna na literatura quanto a avaliações de abrangência hospitalar que integrem todas as unidades assistenciais e topografias de IRAS ao longo de séries temporais prolongadas, com mensuração do impacto na mortalidade. Dessa forma, fazem-se necessárias investigações dessa magnitude para elucidar essas relações e orientar intervenções mais efetivas.

Dessa forma, o estudo tem como objetivo avaliar o perfil de infecções relacionadas à assistência à saúde e sua associação com a mortalidade em um período de seis anos.

Método

Tipo e local do estudo

Trata-se de um estudo epidemiológico, do tipo transversal, descritivo e analítico, produzido a partir de dados secundários e vinculado ao projeto de pesquisa intitulado “*Cuidado Farmacêutico: avaliação de pacientes em uso de medicamentos em um Hospital Regional*”, realizado em um hospital público de grande porte, localizado no município de Jequié, Bahia, nordeste do Brasil.

Amostras e critérios de elegibilidade

Foram avaliados os resultados de culturas e teste de sensibilidade antimicrobiana (TSA), disponibilizados pelo Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH) no período de janeiro de 2019 a dezembro de 2024. Foram incluídos pacientes > 18 anos com culturas positivas para seguintes espécimes: aspirado de secreção traqueal, hemocultura, urocultura, fragmento de ferida e ósseo, fragmento de abscesso e líquido associados à IRAS. Excluiu-se as amostras com antibiograma incompleto, culturas duplicadas, prontuários indisponíveis e casos de pacientes regulados com IRAS originada em outra unidade de internação.

No período avaliado foram identificadas 1.628 pacientes com IRAS, com 2.453 amostras de culturas positivas durante o internamento. Foram excluídas 68 amostras, sendo: 10 amostras com antibiograma incompleto, 37 amostras com ausência de prontuário, 20 culturas de pacientes regulados com IRAS de outra unidade de internação e 1 amostra duplicada. Dessa forma, foram elegíveis para o estudo 1601 pacientes, com 2385 amostras positivas para IRAS.

Instrumento de pesquisa e coleta de dados

Foi realizado um ensaio piloto com trinta amostras, por uma equipe de pesquisa composta por estudantes do curso de graduação em farmácia e medicina, que foi previamente treinada sobre cada etapa da pesquisa, sendo os dados obtidos incluídos na amostra final da pesquisa. A coleta de dados aconteceu no período de maio a dezembro 2024, através de um questionário eletrônico estruturado, disponível apenas no Google Drive® dos pesquisadores, subdividido em duas seções: I- identificação e dados sociodemográficos e II – características da amostra e teste de sensibilidade antimicrobiano.

Variáveis do estudo

Variável dependente

Destaca-se como variável dependente o desfecho do paciente durante a internação, categorizada como mortalidade “sim” e “não”. Cabe destacar, que foi considerado “sim” os pacientes que evoluíram à óbito durante o internamento e “não” aqueles que receberam alta médica, foram transferidos e/ou regulados ou provocaram a evasão.

Variável independente

As variáveis independentes, sociodemográficas e clínicas, foram – idade, categorizada em idosos (> 60 anos) e não idosos (18 a <59 anos), e gênero (masculino e feminino); setor de ocorrência (emergência adulto, terapia intensiva adulto, enfermarias - clínica ortopédica, clínica médica e clínica geral e neurológica); período de ocorrência (2019 a 2024); número de IRAS por internamento categorizado em (1 a 2 infecções e 3 ou mais); topografia da infecção (Pneumonia Associada a Ventilação Mecânica (PAVM), Infecção do Trato Respiratório (ITR), Infecção Primária de Corrente Sanguínea (IPCS), Infecção do Trato urinário (ITU), Infecção do sítio cirúrgico (ISC) e infecção cutânea).

Quanto às variáveis microbiológicas, consideraram-se: o tipo de espécime (aspirado traqueal, urocultura, hemocultura, fragmento de ferida e outras); o tipo de coloração de gram (positivo e negativo); a classificação dos microrganismos (Bacilo gram negativo (BGN) não fermentador, enterobactérias, estafilococos, enterococos); e os microrganismos identificados, sendo incluídos apenas os quatorze mais prevalentes.

No que se refere à resistência microbiana, foi avaliada a produção de β -lactamases (sim e não); tipo de produção enzimática: Classe A (serinocarbapenemase e penicilinase, incluindo a β -lactamase de espectro estendido - ESBL), Classe B (Metallo- β -lactamase), Classe C (cefalosporinase AmpC), Classe D (oxacilinase) e a presença de duas ou mais classes combinadas. Ressalta-se que, no caso de combinações de classes, estas foram agrupadas na análise como duas ou mais classes combinadas, uma vez que o teste fenotípico do antibiograma não especificava o tipo exato de produção de β -lactamase; também foi considerado o gene de resistência, categorizado em (sim e não).

O perfil de multirresistência foi definido em quadro categorias: multissensível (MS) para microrganismos (MO) sensíveis a todos os agentes testados; multidroga-resistente (MDR), para MO resistentes a três ou mais classes diferentes de antibacterianos; amplamente resistente a drogas (XDR) os MO resistentes a pelo menos um agente de todas as classes, exceto em duas; Pan-resistente a drogas (PDR), aqueles MO resistentes a todos os antibacterianos testados.

Os espécimes de aspirado traqueal foram categorizados em PAVM e pneumonia nosocomial, conforme a nota técnica da ANVISA nº 03/2025². Foi considerado PAVM, os pacientes com tempo superior a 48 horas de ventilação mecânica (VM), sendo D1 o dia da instalação do dispositivo, com sinais e sintomas clínicos e amostra positiva de cultura. Para

classificar como pneumonia nosocomial, foi considerado os pacientes com amostras de culturas positivas, com tempo < 48 horas de conexão a VM e/ou em uso de traqueostomia com desconexão > 48 horas da VM.

Análise de dados

Inicialmente realizou-se uma análise descritiva, mediante a distribuição de frequências absolutas e relativas para as variáveis categóricas. A associação entre o desfecho clínico e as variáveis sociodemográficas, clínicas, unidade de internação e período de ocorrência foram verificadas através da análise de regressão binária logística, com estimativas de *Odds Ratio* (OR), intervalo de confiança de 95%. As variáveis com p valor < 0,2 foram incluídas na análise de regressão logística múltipla. A estratégia de construção dos modelos foi realizada pelo processo de deleção de variáveis até a obtenção do modelo final, no qual permaneceram aquelas com p < 0,050. O teste de *Hosmer-Lemeshow* foi utilizado para verificar a adequação dos modelos. Os dados foram categorizados e tabulados no *Excel*[®] e analisados no software estatístico *Statistical Package for the Social Sciences* IBM (SPSS) versão 21.0.

Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo o Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Universidade do Sudoeste da Bahia, campus de Jequié, considerando o disposto na Resolução nº 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde (CNS), do Ministério da Saúde (MS) que regulamenta estudo envolvendo seres humanos. A pesquisa foi aprovada com número do parecer: 6.289.359 e número do CAAE: 348226020.1.0000.0055.

Resultados

Compuseram o estudo 1.601 pacientes, com 2.385 amostras de culturas positivas associadas às IRAS. A faixa etária idosa foi a mais prevalente (59,1%), com média de idade de 61,19 anos (DP= 17,48), variando entre 18 a 114 anos. O sexo masculino predominou (59,7%), sendo a UTI o principal setor de ocorrência (60,0%). As topografias mais frequentes foram a PAVM (35,2%), seguida pela ITU (20,1%) e IPCS (17,9%). A maioria dos pacientes apresentou de 1 a 2 episódios

de IRAS durante a internação (90,1%), com média de 1,10 infecções por internamento (DP= 0,30). Observou-se que o ano de 2024 concentrou a maior prevalência de casos, correspondendo a (24,5%) das IRAS. Quanto ao desfecho clínico, 46,3% evoluíram para óbito, conforme Tabela 1.

Tabela 1. Descrição das características sociodemográficas e clínicas de pacientes com infecções relacionadas a assistência à saúde. Bahia, Brasil, 2019-2024.

Variável	n (%)
Faixa etária (n= 1601)	
Idoso (\geq 60 anos)	949 (59,1)
Não idoso (18 a 59 anos)	655 (40,9)
Gênero (n= 1601)	
Masculino	956 (59,7)
Feminino	645 (40,3)
Setor de ocorrência (n= 2385)	
Emergência	122 (5,1)
UTI	1431 (60,0)
Enfermarias*	832 (34,9)
Ano de ocorrência (n= 2385)	
2019	240 (10,1)
2020	250 (10,5)
2021	511 (21,4)
2022	346 (14,5)
2023	503 (21,1)
2024	535 (22,4)
Número de IRAS por paciente (n=1601)	
1 a 2 infecções	1443 (90,1)
3 ou mais infecções	158 (9,9)
Topografia (n=2385)	
PAVM	840 (35,2)
ITU	479 (20,1)
IPCS	426 (17,9)
ITR	215 (9,0)
ISC	132 (5,5)
Infecção cutânea	215 (9,0)
Outros	78 (3,3)
Desfecho Clínico (n= 1601)	
Óbito	741 (46,3)
Não óbito	860 (53,7)

UTI: Unidade de terapia intensiva; IRAS: Infecções Relacionadas à assistência à Saúde; *Clínica Médica, Clínica cirúrgica geral e neurológica e Clínica ortopédica. PAVM: Pneumonia associada a ventilação mecânica; ITR infecção do trato respiratório; IPCS: Infecção primária de corrente sanguínea; ITU: Infecção do trato urinário; ISC: infecção do sítio cirúrgico;

Fonte: elaboração dos autores da pesquisa.

Com relação às características microbiológicas, observou-se o predomínio do espécime aspirado traqueal (44,1%). Os microrganismos Gram-negativos foram os mais frequentes (81,4%), com destaque para as enterobactérias (41,6%). Quanto à resistência microbiana, 15% das bactérias apresentaram produção de β -lactamase, sendo 12,0% do tipo Classe A (β -lactamase de espectro estendido – ESBL). A presença de genes de resistência foi detectada em 1,8% dos isolados. O perfil de multirresistência (MDR, XDR e PDR) correspondeu a 61,3%. Conforme Tabela 2.

Tabela 2. Características microbiológicas e resistência microbiana de isolados em pacientes com infecções relacionadas à assistência à saúde. Bahia, Brasil, 2019-2024.

Variáveis	n (%)
Microbiológicas	
Tipo de espécime (n= 2385)	
Aspirado traqueal	1052 (44,1)
Urocultura	487 (20,4)
Hemocultura	424 (17,8)
Fragmento de Ferida	297 (12,5)
Outras	125 (5,2)
Tipo de Gram (n= 2385)	
Negativo	1942 (81,4)
Positivo	443 (18,6)
Classificação do Microrganismo (n= 2385)	
Enterobactérias	993 (41,6)
BGN-NF	945 (39,6)
Estafilococos	326 (13,7)
Enterococos	101 (4,2)
Outros	20 (0,8)
Resistência microbiana	
Produção de β-lactamase (n= 2385)	
Sim	357 (15,0)
Não	2028 (85,0)
Tipo de produção de β-lactamase (n=349)	
Apenas classe A - β -lactamase de espectro estendido	287 (12,0)
Apenas classe B – metalo – β - lactamase	26 (1,1)
Apenas classe C – cefalosporinase - AmpC	11 (0,5)
Duas ou mais classes combinadas	25 (1,0)
Não produtor	2036 (85,4)
Gene de Resistência	
Sim	43 (1,8)
Não	2342 (98,2)
Perfil de Multirresistência	
MS	924 (38,7)
MDR	843 (35,3)
XDR	569 (23,9)

PDR

49 (2,1)

ESBL: beta lactamase de espectro estendido; MS: Multissensível; MDR: Multidroga resistentes; XDR: amplamente resistente a drogas; PDR: Pan- resistente a drogas; AmpC: Monofosfato de Adenosina Cíclico. Fonte: elaboração dos autores da pesquisa.

Foram identificados 56 microrganismos na análise. O principal agente encontrado nas amostras de culturas foi *Pseudomonas aeruginosa* (19,0%), conforme demonstrado na Tabela 3. Na PAVM, destacou-se a prevalência de *Acinetobacter baumannii* (24,8%). Nas IPCS e ITU, a espécie mais frequente foi a *Klebsiella pneumoniae*, com 14,1% e 23,8%, respectivamente. Por sua vez, a *Pseudomonas aeruginosa* foi o agente mais isolado nas ISC (23,5%) e ITR (29,8%).

No perfil de resistência microbiana, as categorias XDR (36,0%) e PDR (55,1%) foram mais prevalentes para *Acinetobacter baumannii*. A *Klebsiella pneumoniae* apresentou predominância na categoria XDR (21,5%). Em contrapartida, o perfil multissensível foi majoritário nas amostras de *Pseudomonas aeruginosa* (30,4%). Com relação a produção de β -lactamase, a *Klebsiella pneumoniae* foi o microrganismo predominante, apresentando expressão de ESBL em (44,6%) dos isolados e de metalo- β -lactamase em (61,5%).

Tabela 3. Microrganismos isolados nas amostras de culturas de pacientes com infecções relacionadas à assistência à saúde. Bahia, Brasil, 2019-2024 (n= 2385)

Microrganismos	n (%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	454 (19,0)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	395 (16,6)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	334 (14,0)
<i>Escherichia coli</i>	193 (8,1)
<i>Staphylococcus aureus</i>	137 (5,7)
<i>Enterobacter cloacae</i>	96 (4,0)
<i>Enterococcus faecalis</i>	95 (4,0)
<i>Proteus mirabilis</i>	81 (3,4)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	81 (3,4)
<i>Serratia marcescens</i>	68 (2,9)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	35 (1,5)
<i>Staphylococcus hominis</i>	35 (1,5)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	22 (1,3)
<i>Burkholderia cepacia</i>	30 (1,2)
Outras	322 (13,4)

Fonte: elaboração dos autores da pesquisa.

A Tabela 4 apresenta os resultados da análise de regressão logística binária, que avaliou a relação entre variáveis sociodemográficas, clínicas, microbiológicas e de RM e a mortalidade por IRAS. Na análise univariada, todas as variáveis apresentaram $p < 0,20$ e, portanto, foram incluídas

no modelo múltiplo. No modelo final, as variáveis idade, internação em UTI, clínica médica, PAVM, IPCS, ISC, presença de *Klebsiella pneumoniae* e perfil multissensível mantiveram associação independente com a mortalidade.

Na análise múltipla, observou-se que os idosos tiveram 2,758 vezes mais chances de óbitos por IRAS (OR: 2,76 IC: 2,172 – 3,501). A hospitalização em UTI também esteve associada a 3,309 vezes mais chances de morte (OR:3,31; IC: 2,229 – 4,912). Por outro lado, a internação na clínica médica configurou-se como um fator de proteção (OR: 0,50; IC: 0,349 – 0,726).

As infecções por PAVM e IPCS foram consideradas preditores de mortalidade hospitalar, respectivamente (OR: 1,62; IC: 1,177 – 2,235) e (OR:1,74; IC: 1,291 – 2,334). Em contrapartida, desenvolver ISC representou um fator de proteção (OR: 0,46; IC: 0,245-0,856). As infecções causadas por *Klebsiella pneumoniae* apresentaram associação significativa, aumentando em 1,521 vezes as chances de óbito por IRAS (OR: 1,52; IC:1,137 – 2,033).

Quanto ao perfil de resistência, observou-se associação estatística com o perfil multissensível, que se mostrou como fator de proteção para mortalidade por IRAS (OR: 0,75; IC: 0,576 – 0,975).

Tabela 4. Associação entre as variáveis sociodemográficas e clínicas com a mortalidade de pacientes com infecções relacionadas à assistência à saúde. Bahia, Brasil, 2019-2023. (n= 1601)

Variáveis	Desfecho (%)		p-valor**	Análise bruta		Análise ajustada	
	Óbito	Não óbito		OR (IC 95%)	p-valor***	OR (IC 95%)	
Faixa etária							
Idoso (≥ 60 anos)	68,3	51,2	<0,000	2,06 (1,675 – 2,522)	<0,000	2,76 (2,172 – 3,501)	
Não idoso (18 a 59 anos)*	31,7	48,8		1		1	
UTI							
Sim	81,6	42,4	<0,000	6,03 (4,794 – 7,593)	<0,000	3,31 (2,229 – 4,912)	
Não*	18,4	57,6		1		1	
Emergência							
Sim	5,0	7,6	0,037	0,64 (0,424 – 0,975)	0,759		
Não*	95,0	92,4		1			
Clínica médica							
Sim	15,2	45,8	<0,000	0,21 (0,167 – 0,271)	<0,000	0,50 (0,349 – 0,726)	
Não*	84,8	54,2		1		1	
PAVM							
Sim	56,5	29,0	<0,000	3,19 (2,596 – 3,927)	<0,003	1,62 (1,177 – 2,235)	
Não*	43,5	71,0		1		1	
IPCS							
Sim	28,0	18,2	<0,000	1,75 (1,384 – 2,221)	<0,000	1,74 (1,291 – 2,334)	
Não*	72,0	81,8		1		1	
ITU							
Sim	22,5	30,1	<0,001	0,68 (0,539 – 0,846)			
Não*	77,5	69,9		1			
ISC							
Sim	2,0	10,3	<0,000	0,18 (0,103 – 0,312)	0,014	0,46 (0,245 – 0,856)	
Não*	98,0	89,1		1		1	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>							
Sim	25,8	17,6	<0,000	1,63 (1,282 – 2,074)	0,005	1,52 (1,137 – 2,033)	
Não*	74,2	82,4		1		1	
<i>Acinetobacter baumannii</i>							

Sim	23,1	13,6	<0,000	1,90 (1,466 – 2,462)		
Não*	76,9	86,4		1		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>						
Sim	20,6	26,0	0,011	0,74 (0,585 – 0,934)		
Não*	79,4	74,0		1		
Perfil MS						
Sim	43,6	51,6	0,001	0,73 (0,595 – 0,884)	0,032	0,75 (0,576 – 0,975)
Não*	56,4	48,4		1		1
Perfil XDR						
Sim	34,1	24,2	<0,000	1,63 (1,307 – 2,020)		
Não*	65,9	75,8		1		
Perfil PDR						
Sim	3,5	1,7	0,029	2,05 (1,077 – 3,898)		
Não*	96,5	98,3		1		

UTI: Unidade de terapia intensiva; PAVM: Pneumonia associada a ventilação mecânica; IPCS: Infecção primária de corrente sanguínea; ITU: Infecção do trato urinário; ISC: infecção do sítio cirúrgico; Multissensível; XDR: amplamente resistente a drogas; PDR: Pan-resistente a drogas; *Categoria de referência. **Regressão logística binária, $p < 0,2$. *** Regressão logística binária, $p < 0,05$

Teste de *Hosmer-Lemeshow*: 0,622.

Fonte: elaboração dos autores da pesquisa.

Discussão

A prevalência de IRAS varia entre unidades de saúde e países, estando relacionada às características dos pacientes, à epidemiologia local e a fatores organizacionais e estruturais¹⁴. Neste estudo, observou-se associação independente entre a mortalidade por IRAS e as variáveis idoso, internação em UTI, diagnóstico por PAVM e IPCS, além de infecção por *Klebsiella pneumoniae*. As variáveis internação em clínica médica, presença de ISC e perfil multissensível, também apresentaram associação independente, porém como fator de proteção. Esses achados reforçam a importância da vigilância ativa e contínua das IRAS, e poderão subsidiar a formulação de estratégias institucionais voltadas à redução da mortalidade e ao fortalecimento das políticas de segurança do paciente.

O aumento da idade é um preditor para o desenvolvimento de infecções relacionadas aos cuidados em saúde e isto já é bem documentado no Brasil¹⁵ e no mundo^{5,16}. Cujo o mecanismo é consequência do aparecimento da imunossenescência, resultado do declínio da função e perda de resposta imunológica que ocasiona uma maior susceptibilidade a infecções, podendo estar atrelado a alterações hormonais, uso de polifarmácia e doenças crônicas¹⁷. Nesse estudo, os idosos estiveram associados com o risco de mortalidade hospitalar, semelhante a coorte realizada no Irã, que demonstrou que idosos > 65 anos tiveram maior probabilidade de morte por IRAS que os jovens (OR: 2,79; IC: 1.72-4.73)¹⁸.

A UTI foi identificada como o setor mais prevalente na aquisição de IRAS, além de concentrar a maior proporção de óbitos (81,6%), em comparação as demais unidades de internação. Esse achado mostrou-se superior aos relatados em estudos transversais conduzidos no Brasil, no Maranhão (27,4%)¹⁹ Sergipe (44%)⁸. Estudo de prevalência conduzido na Nova Zelândia apresentou achado semelhante, indicando que a internação em UTI se configura como importante preditor de mortalidade hospitalar (OR = 2,64; IC95%: 1,45–4,67)²⁰. Essa associação pode relacionar-se ao processo de envelhecimento e o comprometimento do sistema imunológico²¹, gravidade clínica, tempo de internação e ao uso de múltiplos dispositivos invasivos⁸.

Em contraste ao observado na UTI, a hospitalização na clínica médica associou-se a menor chance de mortalidade por IRAS, configurando-se como fator de proteção. Esse achado é plausivelmente explicado pelo menor tempo de exposição, pela menor densidade de dispositivos invasivos e pela gravidade clínica geralmente inferior dos pacientes internados nesse setor²². Além disso, a ênfase em uso criterioso e retirada precoce de dispositivos reduz a janela para colonização e subsequente infecção²³. Esses resultados reforçam a importância de

fortalecer as práticas preventivas já consolidadas na clínica médica e de adaptá-las às unidades críticas, estimulando o uso racional de dispositivos e a implementação de protocolos de vigilância e controle mais rigorosos.

A PAVM foi a topografia mais prevalente e responsável pelo maior número de óbitos, corroborando com achados de um estudo transversal realizado na Grécia¹². Na Sérvia, investigação retrospectiva em pacientes hospitalizados com IRAS evidenciou taxas de mortalidade superiores às estimadas neste estudo, para PAVM (90%) e IPCS (79,4%)²⁴. Ademais, a PAVM mostrou associação estatisticamente significativa com a mortalidade, em consonância com Khazaei *et al*¹⁸ que identificaram maior suscetibilidade ao óbito entre homens com PAVM (OR:1.80; IC:1.47, 2.19). Em complemento, uma revisão sistemática com metanálise (2000–2024) sobre IPCS associada à cateter demonstrou que pacientes infectados apresentam maior chance de evolução a óbito em comparação aos não infectados (OR: 3,19; IC de 95%: 2,44 - 4,16)²⁵.

Ademais, os dispositivos invasivos, como o tubo orotraqueal e cateter venoso central, é uma fonte potencial de infecção, uma vez que, quebram as barreiras epiteliais e o muco protetor favorecendo a colonização e o crescimento de microrganismos, gerando assim um impacto negativo na assistência prestada²⁶. Como medidas de controle a prática de higienização das mãos é um método primário e indispensável para prevenção de infecção, além da elaboração de *bundles* que forneça informações sobre condutas assertivas para manejo de pacientes em ventilação mecânica e os cuidados com os dispositivos, além da educação em saúde, a fim de minimizar a incidência de IRAS²³.

No estudo, as infecções de sítio cirúrgico foram identificadas como fator de proteção para mortalidade por IRAS, possivelmente por serem mais facilmente detectadas na inspeção da ferida operatória, permitindo diagnóstico e intervenção precoces^{27,28}. Além disso, acometem com maior frequência pacientes menos graves e raramente envolvem órgãos críticos ou sistemas vitais, o que contribui para uma letalidade menor em comparação às infecções respiratórias ou da corrente sanguínea, geralmente associadas a maior mortalidade²⁹.

Os microrganismos gram negativos estão amplamente disseminados no ambiente hospitalar, neste estudo apresentou-se como os mais prevalentes, assim como em pesquisa realizada na Palestina (80%)³⁰, na Sérvia (69,3%)²⁴ no Brasil (23,2%)¹⁵ e na Líbia (57,4%)³¹. Esses patógenos possuem como mecanismo de virulência a adesão em superfícies por longos períodos, além de expressar múltiplos mecanismos de resistência que lhes conferem não suscetibilidade à antimicrobianos utilizados como primeira linha de tratamento, principalmente quando envolve a produção de β -lactamase³².

Entre os bacilos Gram-negativos, destacou-se *Pseudomonas aeruginosa*, sobretudo nas ISC e ITR. Trata-se de patógeno oportunista que coloniza com maior frequência pacientes hospitalizados, especialmente imunocomprometidos, e apresenta elevada capacidade de adaptação e sobrevivência em diferentes ambientes³³. Estudos transversais conduzidos no Brasil(34) e na Palestina(26) relataram achados semelhantes, com *P. aeruginosa* como principal agente de IRAS com percentual 20,2% e 26,3%, respectivamente; no estudo brasileiro, a topografia predominante foi a PAVM. Os principais fatores de risco para a disseminação do patógeno no ambiente hospitalar são: a internação prolongada, idosos portadores de doença pulmonar obstrutiva, colonização prévia pelo patógeno, uso de dispositivos invasivos e uso prévio ou prologado de antibioticoterapia^{34,35}.

As enterobactérias colonizam o trato gastrointestinal e, no hospital, o uso de dispositivos invasivos como – cateter venoso e sonda vesical - eleva o risco de IPCS e ITU. Achados semelhantes aos deste estudo foram observados na China³⁶, no Japão¹⁶ e países africanos⁶ onde o grupo *Enterobacteriales* figura entre os principais agentes etiológicos de IRAS, com destaque para *Klebsiella pneumoniae*. Esse predomínio decorre do reservatório endógeno e da proximidade com o trato urinário (autoinfecção), da aderência e formação de biofilme em cateteres, da pressão seletiva de antimicrobianos e de fatores de virulência³⁷.

Nesse contexto, as infecções por *Klebsiella pneumoniae* associaram-se à mortalidade por IRAS. Corroborando esse achado, estudo transversal conduzido em hospitais na Índia mostrou que pacientes com infecção por *K. pneumoniae* apresentaram 2,29 vezes mais chances de evoluir a óbito (OR = 2,29; IC95%: 1,45–3,62)³⁸. Além disso, revisão sistemática com metanálise sobre mortalidade em IPCS por *K. pneumoniae* estimou taxa de 29% de óbitos em 30 dias, especialmente quando envolvidas cepas multirresistentes³⁹. No presente estudo, o predomínio de cepas de *K. pneumoniae* XDR, pode ter impactado negativamente no prognóstico do paciente, reduzindo as opções terapêuticas disponíveis e aumentando a probabilidade de falha clínica e óbito por IRAS³³.

Os microrganismos multirresistentes (MDR, XDR e PDR) foram os mais prevalentes neste estudo, padrão também observado em hospitais de alta complexidade. Estudos transversais realizados em instituições do Rio Grande do Sul, Brasil, identificaram elevada prevalência de MDR, com destaque para *Acinetobacter baumannii* e *Escherichia coli* em ambos os cenários. Observou-se resistência a três ou mais classes de antimicrobianos, evidenciando o preocupante panorama de multirresistência em hospitais de atenção terciária do estado^{40,41}. Por outro lado, os microrganismos multissensíveis associaram-se a menor chance para ocorrência de óbitos por IRAS, achado coerente com a literatura. O efeito protetor desses agentes decorre da

maior disponibilidade de alternativas terapêuticas, de alvos de PK/PD mais favoráveis e maior sucesso clínico, além de menor expressão de genes de resistência, resultando em menores taxas de falha clínica e mortalidade³³.

O delineamento transversal impede estabelecer relações de causalidade entre as associações observadas, restringindo a interpretação dos achados ao âmbito correlacional. Além disso, o caráter unicêntrico limita a generalização dos resultados para outras realidades assistenciais. Reconhece-se ainda a possibilidade de vieses inerentes ao uso de dados secundários e ao próprio processo de coleta, que podem influenciar a precisão das informações analisadas.

Ainda assim, ressaltamos como forças do estudo, a avaliação do perfil das IRAS e seu impacto na mortalidade em todas as unidades de um hospital regional, não restringindo exclusivamente a um setor hospitalar, abrangendo uma série temporal de seis anos. Esses achados poderão subsidiar medidas de prevenção e controle, inclusive estratégias para conter a disseminação de patógenos multirresistentes, e funcionar como indicadores de qualidade assistencial. Em conjunto, fortalecem o diálogo entre pesquisa e gestão hospitalar e orientam ações para aprimorar o cuidado prestado.

Como implicação prática e contribuição para a ciência aplicada, os achados sustentam a necessidade de implementação de programas de gerenciamento do uso de antimicrobianos, integrados a estratégias robustas de prevenção e controle de infecções, vigilância epidemiológica e laboratorial, diagnóstico oportuno e educação permanente das equipes. A articulação entre pesquisa e gestão, com monitoramento sistemático de indicadores e análise de custo-efetividade, é essencial para reduzir a mortalidade e orientar políticas institucionais sustentáveis de enfrentamento das IRAS.

Considerações finais

O presente estudo analisou o perfil das IRAS e sua associação com a mortalidade, sendo possível afirmar que os idosos, sexo masculino, oriundos da unidade de terapia intensiva, com infecções do tipo PAVM, por patógenos gram negativos, sendo a principal espécie *P. aeruginosa* os mais prevalentes. Além disso, a idade, unidade de internação, topografia, perfil de resistência são fatores preditores de mortalidade por IRAS.

Referências

1. Oliveira RD, Bustamante PFO, Besen BAMP. Infecções relacionadas à assistência à saúde no Brasil: precisamos de mais do que colaboração. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2022;34(3).
2. Silva LS, Leite CA, Azevedo DSS, Simões MRL. Perfil das infecções relacionadas à assistência à saúde em um centro de terapia intensiva de Minas Gerais. *Rev Epidemiol Controle Infecção*. 2019;9(4).
3. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Nota Técnica GVIMS/GGTES/DIRE3/ANVISA nº 03/2025: Critérios diagnósticos das infecções relacionadas à assistência à saúde de notificação nacional obrigatória – ano 2025 [Internet]. Brasília: ANVISA; 2025 [citado 2025 jan 05]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/notas-tecnicas/notas-tecnicas-vigentes/nota-tecnica-gvims-ggtes-dire3-anvisa-no-03-2025/view>
4. Raoofi S, Kan FP, Rafiei S, Hosseinipalangi Z, Mejareh ZN, Khani S, et al. Global prevalence of nosocomial infection: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2023;18(1):e028.
5. Liu X, Long Y, Greenhalgh C, Steeg S, Wilkinson J, Li H, et al. A systematic review and meta-analysis of risk factors associated with healthcare-associated infections among hospitalized patients in Chinese general hospitals from 2001 to 2022. *J Hosp Infect*. 2023;135:37–49.
6. Bunduki GK, Masoamphambe E, Fox T, Musaya J, Musicha P, Feasey N. Prevalence, risk factors, and antimicrobial resistance of endemic healthcare-associated infections in Africa: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2024;24(1):xxx.
7. Stewart S, Robertson C, Pan J, Kennedy S, Dancer S, Haahr L, et al. Epidemiology of healthcare-associated infection reported from a hospital-wide incidence study: considerations for infection prevention and control planning. *J Hosp Infect*. 2021;114:10–22.
8. Euzébio DM, Santos WMV, Mendonça SCB, Silva CEP, Ribeiro LC, Amarante RS, et al. Perfil epidemiológico das infecções relacionadas à assistência à saúde em Unidade de Terapia Intensiva no período de 2019 a 2020. *Res Soc Dev*. 2021;10(17):e2101724926.
9. WHO. Global report on infection prevention and control [Internet]. 2022 [citado 2025 jan 05]. Disponível em: <http://apps.who.int/bookorders>
10. Liu JY, Dickter JK. Nosocomial Infections: A History of Hospital-Acquired Infections. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2020;30:637–52.
11. Brasil. Programa Nacional de Prevenção e Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (PNPCIRAS). Brasília: ANVISA; 2021. p. 1–61.
12. Palaiopanos K, Krystallaki D, Mellou K, Kotoulas P, Kavakioti CA, Vorre S, et al. Healthcare-associated infections and antimicrobial use in acute care hospitals in Greece, 2022; results of the third point prevalence survey. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2024;13(1).
13. Vincent JL, Sakr Y, Singer M, Martin-Loeches I, MacHado FR, Marshall JC, et al. Prevalence and Outcomes of Infection among Patients in Intensive Care Units in 2017. *JAMA*. 2020;323(15):1478–87.
14. Blot S, Ruppé E, Harbarth S, Asehnoune K, Poulakou G, Luyt CE, et al. Healthcare-associated infections in adult intensive care unit patients: Changes in epidemiology, diagnosis, prevention and contributions of new technologies. *Intensive Crit Care Nurs*. 2022;70.
15. Alencar DL, Conceição ADS, Silva RFA. Occurrence of nosocomial infection in intensive care unit of a public hospital. *Rev Preven Infec Saude*. 2020;6.

16. Morioka H, Iguchi M, Tetsuka N, Kinoshita F, Tomita Y, Kato D, et al. Five-year point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in a Japanese university hospital. *Infect Prev Pract.* 2021;3(3).
17. Cristina ML, Spagnolo AM, Giribone L, Demartini A, Sartini M. Epidemiology and prevention of healthcare-associated infections in geriatric patients: A narrative review. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(10).
18. 18 Khazaei S, Ayubi E, Jenabi E, Bashirian S, Shojaeian M, Tapak L. Factors associated with in-hospital death in patients with nosocomial infections: a registry-based study using community data in western Iran. *Epidemiol Health.* 2020;42.
19. Rezende MB, Silva AMS, Ferreira BS. Healthcare-associated infections related to COVID-19 in intensive care unit patients. *Rev Preven Infec Saude.* 2024;9(1):xxx.
20. Grae N, Singh A, Jowitt D, Flynn A, Mountier E, Clendon G, et al. Prevalence of healthcare-associated infections in public hospitals in New Zealand, 2021. *J Hosp Infect.* 2023;131:164–72.
21. Akbari M, Dehghani Y, Shirzadi M, Pourajam S, Hosseinzadeh M, Sajadi M, et al. Bacterial infections and outcomes of inpatients with COVID-19 in the intensive care unit during the delta-dominant phase: the worst wave of pandemic in Iran. *Front Public Health.* 2024;12.
22. Barbadoro P, Dolcini J, Fortunato C, Mengarelli detto Rinaldini D, Martini E, Gioia MG, et al. Point prevalence survey of antibiotic use and healthcare-associated infections in acute care hospitals: a comprehensive report from the Marche Region of Italy. *J Hosp Infect.* 2023;141:80–7.
23. Mazzeffi M, Galvagno S, Rock C. Prevention of Healthcare-associated Infections in Intensive Care Unit Patients. *Anesthesiology.* 2021;135:1122–31.
24. Gajic I, Jovicevic M, Popadic V, Trudic A, Kabic J, Kekic D, et al. The emergence of multi-drug-resistant bacteria causing healthcare-associated infections in COVID-19 patients: a retrospective multi-centre study. *J Hosp Infect.* 2023;137:1–7.
25. Elangovan S, Lo JJ, Xie Y, Mitchell B, Graves N, Cai Y. Impact of central-line-associated bloodstream infections and catheter-related bloodstream infections: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Infect.* 2024;152:126–37.
26. Aiesh BM, Nazzal MA, Abdelhaq AI, Abutaha SA, Zyoud SH, Sabateen A. Impact of an antibiotic stewardship program on antibiotic utilization, bacterial susceptibilities, and cost of antibiotics. *Sci Rep.* 2023;13(1).
27. Shambhu S, Gordon AS, Liu Y, Pany M, Padula WV, Pronovost PJ, et al. The Burden of Health Care Utilization, Cost, and Mortality Associated with Select Surgical Site Infections. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* 2024;50(12):857–66.
28. Papadopoulos A, MacHairas N, Tsourouflis G, Chouliaras C, Manioti E, Broutas D, et al. Risk factors for surgical site infections in patients undergoing emergency surgery: A single-centre experience. *In Vivo (Brooklyn).* 2021;35(6):3569–74.
29. Calderwood MS, Anderson DJ, Bratzler DW, Dellinger EP, Garcia-Houchins S, Maragakis LL, et al. Strategies to prevent surgical site infections in acute-care hospitals: 2022 Update. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2023;44(5):695–720.
30. Aiesh BM, Qashou R, Shemmessian G, Swaileh MW, Abutaha SA, Sabateen A, et al. Nosocomial infections in the surgical intensive care unit: an observational retrospective study from a large tertiary hospital in Palestine. *BMC Infect Dis.* 2023;23(1):xxx.
31. Ibrahim K, Thwood D, ELgheriani H, Salem M, Elgadiym Z, Zaghdani A, et al. Prevalence of multi-drug resistant bacteria in intensive care units at Tripoli University Hospital, Tripoli, Libya. *Libyan J Med.* 2024;19(1).

32. Ribeiro EA. Epidemiologia molecular e padrão de resistência a drogas de *Acinetobacter baumannii* isolados em pacientes internados em um hospital na Amazônia Brasileira. Goiânia; 2019.
33. Abban MK, Ayerakwa EA, Mosi L, Isawumi A. The burden of hospital acquired infections and antimicrobial resistance. *Heliyon*. 2023;9.
34. Teixeira MGD, Silva CM, Peder LD. Prevalência de infecções relacionadas a assistência à saúde em uma unidade de terapia intensiva de um hospital escola no oeste do Paraná. *Res Soc Dev*. 2023;12(5):e6412541429.
35. Zhang T, Yan L, Wang S, Chen M, Jiao Y, Sheng Z, et al. Temporal patterns and clinical characteristics of healthcare-associated infections in surgery patients: A retrospective study in a major Chinese tertiary hospital. *Infect Med*. 2024;3(2).
36. Bai HJ, Geng QF, Jin F, Yang YL. Epidemiologic analysis of antimicrobial resistance in hospital departments in China from 2022 to 2023. *J Health Popul Nutr*. 2024;43(1).
37. Tesfaye Tegegne D, Abbott IJ, Zej B, Po'zniak P. Catheter-Associated Urinary Tract Infections: Understanding the Interplay Between Bacterial Biofilm and Antimicrobial Resistance [Internet]. 2025 [citado 2025 jan 05]. Disponível em: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>
38. Gandra S, Tseng KK, Arora A, Bhowmik B, Robinson ML, Panigrahi B, et al. The Mortality Burden of Multidrug-resistant Pathogens in India: A Retrospective, Observational Study. *Clin Infect Dis*. 2019;69(4):563–70.
39. Li D, Huang X, Rao H, Yu H, Long S, Li Y, et al. *Klebsiella pneumoniae* bacteremia mortality: a systematic review and meta-analysis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13.
40. Jara MC, Frediani AV, Zehetmeyer FK, Bruhn FRP, Müller MR, Miller RG, et al. Multidrug-Resistant Hospital Bacteria: Epidemiological Factors and Susceptibility Profile. *Microb Drug Resist*. 2021;27(3):433–40.
41. Matter LB, Rhoden J, Prestes D, Pertile F, Wottrich J. Prevalence of Nosocomial Infection Microorganisms and the Presence of Antimicrobial Multi-Resistance. *Rev Epidemiol Controle Infecção*. 2021;11(2).
42. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Boletim Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde nº31: Avaliação dos indicadores nacionais de infecções relacionadas à assistência à saúde e resistência microbiana, anos de 2012 a 2023 [Internet]. Brasília: MS; 2024 [citado 2024 jan 05]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/boletins-e-relatorios-das-notificacoes-de-iras-e-outros-eventos-adversos-1/boletins-e-relatorios-das-notificacoes-de-iras-e-outros-eventos-adversos>