

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
Instituto de Ciências Biomédicas
Programa de Pós-Graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas

**INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO EM PACIENTES ADULTOS
INTERNADOS EM UTI DE UM HOSPITAL DE ENSINO NO BRASIL:
ETIOLOGIA, RESISTÊNCIA E FATORES DE RISCO**

Vitelhe Ferreira de Almeida

Uberlândia-MG
Julho/2020

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
Instituto de Ciências Biomédicas Programa de Pós-Graduação em Imunologia e
Parasitologia Aplicadas

**INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO EM PACIENTES ADULTOS
INTERNADOS EM UTI DE UM HOSPITAL DE ENSINO NO BRASIL:
ETIOLOGIA, RESISTÊNCIA E FATORES DE RISCO**

Dissertação apresentada ao colegiado do
programa de Pós-graduação em
Imunologia e Parasitologia Aplicadas
como requisito parcial para obtenção do
título de Mestre.

Vitelhe Ferreira de Almeida
Prof. Dr. Paulo P. Gontijo Filho (Orientador)
Prof.^a Dra. Rosineide Marques Ribas (Coorientadora)

Uberlândia-MG
Julho/2020



ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Imunologia e Parasitologia Aplicadas				
Defesa de:	Dissertação de Mestrado número 265 do PPIPA				
Data:	onze de agosto de dois mil e vinte	Hora de início:	09h00	Hora de encerramento:	11h30
Matrícula do Discente:	118221PA004				
Nome do Discente:	Vitehe Ferreira de Almeida				
Título do Trabalho:	Infecções do Trato Urinário em Pacientes Adultos Internados em UTI de um Hospital de Ensino no Brasil: Etiologia, Resistência e Fatores de risco.				
Área de concentração:	Imunologia e Parasitologia Aplicadas				
Linha de pesquisa:	Epidemiologia das doenças infecciosas e crônico-degenerativas				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	Epidemiologia molecular de patógenos virulentos e interação bactéria-hospedeiro.				

Reuniu-se, por video conferência web, a Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas, assim composta pelos Titulares: Profa Dra. Cristina da Cunha Hueb Barata de Oliveira - DCM/ UFTM; Profa. Dra. Hellsângela de Almeida Silva - ICBIM/UFU; Prof. Dr. Paulo Pinto Gontijo Filho - ICBIM/UFU (Presidente) e Orientador da candidata.

Iniciando os trabalhos o presidente da mesa, Prof. Dr. Paulo Pinto Gontijo Filho, apresentou a Comissão Examinadora e a candidata, agradeceu a presença do público, e concedeu a discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação do discente, o tempo de arguição e de resposta foram conforme as normas do programa.

A seguir o senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(as) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

Aprovado(a).

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Ata de Defesa - Pós-Graduação 22 (2187710) SEI 23117.045925/2020-20 / ed. 1

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Paulo Pinto Gontijo Filho, Usuário Externo**, em 12/08/2020, às 10:53, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015.



Documento assinado eletronicamente por **Hellsângela de Almeida Silva, Professor(a) do Magistério Superior**, em 12/08/2020, às 16:29, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015.



Documento assinado eletronicamente por **Cristina da Cunha Hueb Barata de Oliveira, Usuário Externo**, em 12/08/2020, às 18:23, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://www.sel.ufu.br/sel/controlador_externo.php?acao=documento_verificar&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2187710** e o código CRC **99F0DC68**.

Ficha Catalográfica Online do Sistema de Bibliotecas da UFU
com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

A447 Almeida, Vitelhe Ferreira de, 1995-
2020 Infecções do Trato Urinário em Pacientes Adultos Internados em UTI de um Hospital de Ensino no Brasil: Etiologia, Resistência e Fatores de Risco [recurso eletrônico] : Infecções do Trato Urinário em Pacientes Adultos internados em UTI / Vitelhe Ferreira de Almeida. - 2020.

Orientadora: Paulo P. Gontijo Filho.
Coorientadora: Rosineide Marques Ribas .
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia,
Pós-graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas.
Modo de acesso: Internet.
Disponível em: <http://doi.org/10.14393/ufu.di.2020.511>
Inclui bibliografia.

1. Imunologia. I. Gontijo Filho, Paulo P., 1941-, (Orient.). II. , Rosineide Marques Ribas, 1974-, (Coorient.). III. Universidade Federal de Uberlândia. Pós-graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas. IV. Título.

CDU: 612.017

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:
Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091
Nelson Marcos Ferreira - CRB6/3074

Aos meus familiares e amigos
dedico

A educação tem raízes amargas, mas os seus frutos são doces.

Aristóteles

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus familiares, principalmente minha Mãe Nilza e meus irmãos Gbison e Taniele, por todo amor, carinho e compreensão.

Aos meus amigos Anna Clara, Camila, Samuel e Guilherme por todo suporte e amizade nessa jornada, com quem pude contar e compartilhar tantas dificuldades, desafios e preocupações.

Ao meu orientador, Dr. Paulo P. Gontijo Filho, pela oportunidade de aprendizado, paciência, disponibilidade, dedicação e ensinamentos passados.

À minha coorientadora, Prof. Dra. Rosineide Marques Ribas por toda ajuda, dedicação e aprendizado.

A toda a equipe do Micromol (Laboratório de Microbiologia Molecular-UFU) Maria Clara, Vinícius, Iara, Paola, Melina, Sabrina, Deivid, Luiz Gustavo, Daiane Sabrina, e Alexia pela convivência, respeito, ensinamentos e conselhos compartilhados.

A todos os colaboradores do CCIH do hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, em especial Sebastiana, por disponibilizar as fichas epidemiológicas para consulta. A colaboração de vocês foi imprescindível para realização deste trabalho.

A técnica do Laboratório de Microbiologia Molecular Cristiane, pela ajuda e apoio.

As secretárias da coordenação do PPIPA, Lucélia, Lucileide e Cláudia.

Enfim, muito obrigada a todos os envolvidos!

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<	Menor
>	Maior
\leq	Menor ou igual
\geq	Maior ou igual
μl	Microlitros
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASIS	<i>Average Severity of Illness Score</i>
BGN	Bacilos Gram-negativos
CDC	<i>Centers for Diseases Control and Prevention</i>
DP	Desvio Padrão
et al.	E colaboradores
EUA	Estados Unidos da América
HC-UFGU	Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia
ITU	Infecção do Trato Urinário
ITU-AC	Infecção do Trato Urinário Associada ao Cateter Vesical de Demora
CVD	Cateter Vesical de Demora
CVC	Cateter Vascular Central
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IC	Intervalo de confiança
ICBIM	Instituto de Ciências Biomédicas
Mg	Miligrama
NNIS	<i>National Infection Surveillance</i>
NHSN	<i>National Healthcare Safety Network</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
WHO	<i>World Health Organization</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
PAV	Pneumonia associada à ventilação
IPCS	Infecções Primárias de Corrente Sanguínea
SCIH	Serviço de Controle de Infecção Hospitalar
SUS	Sistema Único de Saúde
UFC/mL	Unidade Formadora de Colônia/mililitro
UFU	Universidade Federal de Uberlândia
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
vs.	Versus
β	Beta
χ^2	Qui-quadrado

LISTAS DE FIGURAS

Figura 1- Fluxograma da estrutura metodológica usada para coleta e análise de dados	23
Figura 2- Organograma de pacientes com primeiro episódio de infecção do trato urinário adquiridas no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia incluídos no estudo, durante o período janeiro de 2012 a dezembro de 2018.....	30
Figura 3- Relação de consumo de antibióticos em DDD/1000 pacientes-dia e número de infecções do trato urinário por microrganismos multirresistentes na UTI de adultos do Hospital de Clinicas da Universidade Federal de Uberlândia entre 2012-2018	35
Figura 4- Etiologia e mortalidade das infecções de corrente sanguínea após o primeiro episódio de infecção do trato urinário, no Hospital de Clinicas da Universidade Federal de Uberlândia no período de 2012-2018	38

LISTAS DE TABELAS

Tabela 1- Indicadores epidemiológicos associados aos casos de candidúrias e bacteriúrias com diagnóstico microbiológico adquiridas na UTI de adultos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia durante o período de 2012-2018.....	31
Tabela 2- Bacteriúrias e candidúrias monocrobianas e polimicrobianas diagnosticadas por análises microbiológicas no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia no período de 2012-2018	31
Tabela 3- Características demográficas, clínicas e epidemiológicas dos pacientes com primeiro episódio de infecção do trato urinário com cultura positiva no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia no período de 2012-2018.....	32
Tabela 4- Dose diária definida (DDD) por 1000/pacientes dias dos antimicrobianos mais utilizados entre 2012-2018, em pacientes com primeiro episódio de infecção do trato urinário no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia	33
Tabela 5- Correlação entre o consumo de antibióticos em DDD/1000 pacientes-dia e número de infecções do trato urinário por microrganismos multirresistentes na UTI de adultos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia entre 2012-2018	34
Tabela 6- Etiologia, perfil de resistência e fenótipo ESBL em infecções do trato urinário na Unidade de tratamento intensivo do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, no período de 2012-2018.....	36
Tabela 7- Análise univariada das características demográficas, clínicas e epidemiológicas dos pacientes com primeiro episódio de cultura positiva para bacteriúrias e candidúrias no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, no período de 2012-2018	39
Tabela 8- Análise univariada e multivariada dos fatores de risco para mortalidade em pacientes com infecção de trato urinário com primeiro episódio de infecção no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, no período de 2012-2018.....	40
Tabela 9- Analise univariada para o uso do cateter vesical de demora em pacientes com primeiro episódio de infecção do trato urinário internados na UTI de adultos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia	42

	Sumário
1. INTRODUÇÃO	14
2. OBJETIVOS.....	22
2.1 Geral:.....	22
2.2 Específicos:.....	22
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	23
3.1 Instituição, unidade e pacientes	23
3.2 Estratégia experimental.....	23
3.4 Modelo de estudo – Incidência de Infecção Urinária	24
3.5 Definições	24
a) Infecção do trato urinário e Infecções de corrente Sanguínea.....	24
b) Escore clínico.....	25
c) Multirresistência.....	26
3.6 Dados Clínicos	26
3.7 Dados Microbiológicos e Teste de suscetibilidade	27
3.8 Incidência ITU por 1000/paciente-dia	27
3.9 Dose Definida de antimicrobianos por 1000/pacientes-dia (DDD).....	28
3.10 Análises estatísticas	28
4. RESULTADOS.....	30
5. DISCUSSÃO	43
6. CONCLUSÕES	51
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52

RESUMO

Introdução- As infecções do trato urinário (ITU) são frequentes em pacientes críticos, geralmente associadas ao uso de cateter urinários de demora (CVD) levando a uma morbidade significativa. **Objetivo-** Avaliar a epidemiologia, etiologia, fatores de risco e evolução de infecções do trato urinário em pacientes adultos críticos. **Material e métodos-** O estudo incluiu vigilância retrospectiva (2012-2018) da incidência do primeiro episódio de ITU em pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) de Adultos de um hospital terciário de referência no Brasil. Por meio de triagem sistemática dos prontuários dos pacientes, uma ficha individual, com dados epidemiológicos, demográficos, clínicos e microbiológicos foi preenchida. Foram avaliados fatores de risco intrínsecos e extrínsecos, utilizando-se análises estatísticas univariada e multivariada. Adicionalmente, foi calculado a densidade de uso dos seguintes antimicrobianos: cefepime, ceftriaxona, imipenem, meropenem, polimixina B e tigeciclina. O espectro de resistência *in vitro* foi determinado pelo Laboratório de Microbiologia do Hospital. **Resultados-** Nos 7 anos de investigação foram identificados 363 pacientes (252 com bacteriúria, 109 com candidúria e 2 episódios por *Trichosporon* spp.) com primeiro episódio de ITU adquirida na Unidade, com base em critérios microbiológicos. A incidência dessas infecções foi de 7,2/1000 pacientes-dia (3,5/1000 pacientes-dia para bacteriúrias e 2,1/1000 pacientes-dia para candidúrias). De modo geral, a maioria dos pacientes foram do sexo feminino (58,6%), com média de idade relativamente baixa de 55,9 anos. Apresentaram escores de doença aguda (ASIS ≥ 4) e de comorbidades (CHARLSON ≥ 3) elevados, com 74,6% e 54,5%, respectivamente. O tempo médio de internação total e após o diagnóstico foram prolongados, correspondendo respectivamente a 15 dias ($DP \pm 13,29$) e 11 dias ($DP \pm 12,52$). As infecções foram na maioria monicrobianas (97,2%), com apenas 2,7% de etiologia polimicrobiana. No total, dos 373 microrganismos houve predominância para os bacilos Gram-negativos (50,9%) identificados nas seguintes espécies pela ordem: *Escherichia coli* (36,0%), *Klebsiella pneumoniae* (23,6%) e *Acinetobacter baumannii* (10,0%). As leveduras foram responsáveis por 30,7% das amostras isoladas, com destaque para *Candida albicans* (57,0%). A maioria das amostras foram caracterizadas como multirresistentes (62,4%). Observou-se correlação positiva entre o uso de

polimixina B ($P= <0,0001$), meropenem ($P= 0,0063$) e as infecções multirresistentes. Na coorte em estudo 95/363 (26,1%) dos pacientes apresentaram infecção de correntes sanguínea (ICS) imediatamente após o diagnóstico da ITU, sendo que 11,5% tiveram o trato urinário como provável foco de infecção. Além disso, os nossos resultados mostraram várias diferenças estatisticamente significativas entre bacteriúria e candidúria, observando-se que os pacientes com candidúrias tinham idade acima da média, escore de doença crônica e aguda mais elevados (CHARLSON ≥ 3 e ASIS ≥ 4), permaneceram na UTI por mais tempo (46,8% vs. 62,3%, $P= 0,0066$) e apresentaram maior evolução para o óbito (28,1% vs. 55,0%, $P= 0,0001$). **Conclusões**— As infecções urinárias foram predominantemente por amostras BGN multirresistentes e associadas a indicadores epidemiológicos elevados. A mortalidade elevada foi associada a episódios de infecção de corrente sanguínea adquiridas na Unidade, porém observou-se associação importante entre as bateremias e candidemia secundárias. As candidúrias foram associadas a um pior prognóstico.

Palavras-chaves: Paciente crítico, ITU, Epidemiologia, Incidência, Etiologia

ABSTRACT

Introduction- Urinary tract infections (UTI) are frequent in critically ill patients, generally associated with the use of indwelling urinary catheter (IDC) leading to significant morbidity. **Objective-** To evaluate the epidemiology, etiology, risk factors and evolution of urinary tract infections in critically ill adult patients. **Material and methods-** The retrospective surveillance study (2012-2018) of the incidence of the first episode of UTI in patients admitted to the Adult Intensive Care Unit of a tertiary referral hospital in Brazil. Through systematic screening of patients' medical records, an individual form with epidemiological, clinical and microbiological data was filled out. Intrinsic and extrinsic risk factors were assessed through univariate and multivariate statistical analyzes. In addition, the use density of the following antimicrobials was calculated: cefepime, ceftriaxone, imipenem, meropenem, polymyxin B and tigecycline. The *in vitro* resistance spectrum was determined by the Hospital's Microbiology Laboratory. **Results-** In the 7 years of investigation, 363 patients were identified (252 with bacteriuria, 109 with candiduria and 2 episodes of *Trichosporon* spp.) admitted to ICU with the first episode of UTI-acquired at the Unit, based on microbiological

criteria. The incidence of these infections was 7.2/1000 patient-days (3.5/1000 patient-days for bacteriuria and 2.1/1000 patient-days for candidurias). Altogether, most patients were female (58.6%), with age of 55.9 years. They presented high scores for acute physiology (ASIS ≥ 4) and comorbidities (CHARLSON ≥ 3) with 74.6% and 54.5%, respectively. The average total hospital stay and diagnosis were prolonged, corresponding, respectively, to 15 days ($SD \pm 13.29$) and 11 days ($SD \pm 12.52$). In general, infections were mainly monocrotal (97.2%), with only 2.7% of polymicrobial etiology. Of the total 373 microorganisms, there was a predominance of Gram-negative bacilli (50.9%) identified in the following species in order: *Escherichia coli* (36.0%), *Klebsiella pneumoniae* (23.6%) and *Acinetobacter baumannii* (10.0%). Yeasts were responsible for 30.7% of the isolated, highlighting *Candida albicans* (57.0%). The frequency of strains characterized as multidrug-resistant was 62.4%. A positive correlation was observed between the use of polymyxin B ($p = <0.0001$), meropenem ($p = 0.0063$) and multidrug-resistant infections, showing that multidrug-resistant infections increased in proportion to the use of these antimicrobials. In the study cohort, 95/363 (26.1%) of the patients presented bloodstream infection (BSI) after the diagnosis of UTI, with 11.5% having the urinary tract as a probable focus of infection. Our results showed several significant differences in the comparison between bacteriuria and candiduria, the latter group had greater illness severity, were older, female sex, and showed a longer length stay (46.8% vs 62.3%, $p = 0.0066$), and evolution to death (28.1% vs. 55.0%, $p = 0.0001$). **Conclusions-** The observed cases of UTI were often caused by multidrug-resistant BGN associated with high epidemiological indicators. High mortality was associated with ICS acquired in the Unit, but there was an important association between secondary bacteremia and candidemia. These ICU-acquired candiduria might be associated with critical illness, longer ICU-LOS and poor prognosis.

Keyword: Critical ill patient, ITU, Epidemiology, Incidence, Etiology

1. INTRODUÇÃO

As infecções relacionadas a assistência à Saúde (IRAS) são definidas como aquelas que se manifestam \geq 48 horas após a admissão na instituição (ANVISA, 2016). Essas infecções, incluindo aquelas causadas por micro-organismos multirresistentes geram consequências significativas para o sistema de saúde, são causa de taxas elevadas de mortalidade e morbidade e geram grande impacto para a economia destes serviços, resultado do maior tempo de internação e aumentos nos custos em assistência à saúde (ALLEGRANZI et al, 2011; BRAGA et al, 2018; SERRA-BURRIEL et al, 2020). Entre as principais síndromes infecciosas estão as infecções de corrente sanguínea primárias (IPCS), essas são geralmente associadas a uso de cateter venoso central (CVC), pneumonia associada a ventilação mecânica (PAV), e infecção do trato urinário associado ao uso de cateter vesical de demora (ITU-AC) (ANVISA, 2016). Em países desenvolvidos como os Estados Unidos as IRAS correspondem a 5% do total de infecções que acometem os pacientes; enquanto que em países em desenvolvimento essa taxa é mais elevada, estimada entre 5,7% e 19,1% (STAMM E NORRBY, 2001, ROSENTHAL et al, 2012^a). Segundo a organização mundial da saúde essas infecções podem estar presentes em 14% dos pacientes internados no Brasil (OPAS/OMS, 2018).

Entretanto, alguns estudos têm demonstrado que se associadas ao uso de procedimentos invasivos, a frequência dessas infecções pode ser até 13 vezes mais elevadas em países em desenvolvimento (ALLEGRANZI et al, 2011; ROSENTHAL et al, 2010). Mesmo que a taxas de uso desses procedimentos sejam similares aos de países desenvolvidos (DIGIOVINE et al, 1999; BLOT et al, 2005; TAMBYAH et al, 2002; ALLEGRAZI et al, 2011; ROSENTHAL et al, 2010^a). Segundo estudo do INICC (Consórcio Internacional de Controle de Infecção Hospitalar) as infecções de corrente sanguínea (ICS) associadas ao uso de cateter vascular central é de 7,6 vs. 2,0 por 1.000/dias de sua utilização em Unidades de tratamento Intensivo (UTIs) americanas, a taxa de pneumonia associada à ventilação mecânica (VAP) é de 13,6 vs. 3,3 por 1.000/dias do uso da prótese traqueal e a taxa de infecção do trato urinário associada ao uso de cateter (ITU-AC) é 6,3 vs. 3,3 por 1.000/dias de utilização do cateter vesical (ROSENTHAL et al, 2010^b; ALLEGRAZI et al, 2011).

As ITUs são consideradas um problema de saúde pública, econômica e social elevada, sua incidência no Brasil é difícil de ser estimada e merece atenção especial. Além disso, conhecer os agentes etiológicos causadores, sua epidemiologia e sua

suscetibilidade aos antimicrobianos é importante para otimizar o tratamento e evitar a emergência e disseminação de resistência bacteriana, que geralmente responde pelo aumento de falhas terapêuticas (KOLLEF et al, 2001; FLORES-MIRELES et al, 2015). Assim, dentre as principais infecções hospitalares, as ITUs são consideradas as mais frequentes, representando 30 a 40% do total destas infecções em todo o mundo (FLORES-MIRELES et al, 2015). As infecções de trato urinário ocorrem frequentemente em pacientes críticos, com morbidade e mortalidade significativas, além de custos adicionais (AUBRON et al, 2011; FLORES-MIRELES et al, 2015). É considerada importante por ter incidência significativa e persistente, além das potenciais complicações que podem ocorrer (ROSSER et al, 1999; CHANT et al, 2011; HSIAO et al, 2015). No Brasil essas infecções representam 27,0% -37,6% de todas as infecções hospitalares, e estão entre as infecções hospitalares mais frequentes no país juntamente com as pneumonias (24,0%), e infecções de corrente sanguínea (28,0%) (SALOMÃO et al, 2008; OLIVEIRA et al, 2010).

As ITUs são classificadas em infecção do trato urinário inferior, conhecida como cistite, que é uma infecção da bexiga acompanhada dos seguintes sintomas: disúria, dor suprapúbica, frequência, urgência urinária e hematúria (FLORES-MIRELES et al, 2015; BELYAYEVA e JEONG, 2019). E em infecção superior conhecida como pielonefrite, infecção renal que geralmente começa na uretra ou na bexiga e viaja para um ou ambos os rins (FLORES-MIRELES et al, 2015; BELYAYEVA e JEONG, 2019). São classificadas também em ITUs complicadas e sem complicações e a distinção clínica entre elas é importante para determinar a severidade da infecção, estratégias terapêuticas e resultados clínicos (NAJAR et al, 2009; JOHANSEN et al, 2011; SABIH et al, 2020). As ITUs complicadas ocorrem em pacientes com anormalidades anatomofuncionais, por exemplo quando existe causa obstrutiva como hipertrofia benigna de próstata, tumores, urolitíase, estenose de junção ureteropiélica e corpos estranhos anátomo funcionais como bexiga neurogênica, refluxo vesico-ureteral, rim espongomedular, nefrocalcinose, cistos renais, divertículos vesicais; ou metabólicas como insuficiência renal, diabetes mellitus, transplante renal; uso de cateter de demora ou qualquer tipo de instrumentação (HEILBERG e SCHOR, 2003; SABIH et al, 2020). Já as ITUs ditas como não complicadas ocorrem em paciente com estrutura e função do trato urinário normais, e é adquirida normalmente fora de ambiente hospitalar (HEILBERG e SCHOR, 2003; SABIH et al, 2020). Entretanto, em ambas infecções o paciente tem

grande chance de ter uma infecção recorrente, principalmente em mulheres, podendo ser agudas ou crônicas, e sua origem pode ser comunitária ou hospitalar (NAJAR et al, 2009, MIRELES et al, 2015; LEE et al, 2016).

Entre os vários fatores de risco extrínsecos associados a esse tipo de infecção destacam-se o uso de cateteres vesical, utilizado principalmente em pacientes internados em UTIs (NAJAR et al, 2009; FLORES-MIRELES et al, 2015). Em mais de 60% dos casos essas infecções nosocomiais do trato urinário estão associadas ao uso do cateter vesical de demora (CVD), e nos Estados Unidos 70-80% dos sintomas de ITUS complicadas são atribuíveis ao uso desse dispositivo (LO et al, 2014). Além da presença do cateter vesical, o tempo de manutenção do mesmo é igualmente importante como fator predisponente para incidência dessas infecções (PARIDA e MISHRA, 2013). Dentre os fatores de risco associados ao paciente destacam-se: idade avançada, sexo feminino, diabetes mellitus, insuficiência renal crônica, imunocomprometimento e anomalias anatômicas no trato urinário (HOOTON, 2012; HANNAN et al, 2012; FLORES-MIRELES et al, 2015). Além disso, essas infecções podem ser assintomáticas e sintomáticas, quando sintomáticas inclui a presença dos seguintes sinais clínicos: febre $\geq 30^{\circ}$, urgência urinária, frequência, disúria e sensibilidade suprapúbica (LAWAL et al, 2012; DING et al, 2019).

Originalmente na definição de infecções do trato urinário estavam incluídas as infecções sintomáticas e assintomáticas, ambas com uroculturas $\geq 10^5$ UFC/ml com a presença de não mais do que duas espécies de microrganismos (DUDECK et al, 2011). Para as infecções sintomáticas incluem a presença de sinais clínicos, febre $\geq 30^{\circ}$, urgência urinária, frequência e disúria, como já foi mencionado anteriormente (CHANT et al, 2011; DING et al, 2019). Contudo, em 2009 *National Healthcare Safety Network* (NHSN/CDC) fez uma alteração significante na definição dessas infecções associadas ao uso do cateter vesical de demora, retirando as bacteriúrias assintomáticas quando se trata de vigilância epidemiológica. No entanto, alguns estudos mostram que as ITUs associadas ao uso de CVD são na sua maioria assintomáticas (LICHTENBERGER e HOOTOM, 2008; LEVISON e KAYE, 2013). Além disso, desde 2019 as candidúrias foram retiradas da definição das ITUs-AC no Brasil (ANVISA, 2019). O diagnóstico dessas infecções é geralmente uma combinação de critérios clínicos e microbiológicos; entretanto, em pacientes críticos esse diagnóstico é um desafio, pois os pacientes em sua maioria estão com consciência prejudicada (CHANT et al, 2011; AUBRON et al, 2015).

A maioria das ITUs adquiridas na comunidade bem como nos hospitais é de origem endógena, ou seja, da microbiota normal do paciente, com o uso cateter facilitando a sua disseminação da genitália externa até a bexiga por via extra canicular através do cateter vesical (FLORES-MIRELES et al, 2015). Além do mais, o tempo de permanência prolongada do cateter favorece a patogenia dessas infecções (FLORES-MIRELES et al, 2015; LO et al, 2014). Adicionalmente, o cateter também favorece a presença de microrganismos formadores de biofilme, como aqueles que emergem nas unidades em função da pressão seletiva pelo uso de antibióticos, que contribuem para o agravamento da epidemiologia dessa síndrome infecciosa (WARREN, 1997; DING et al, 2019).

Essas infecções são causadas por vários patógenos, mais predominantemente por bacilos Gram-negativos, incluindo *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, mas podem ser também causadas por Cocos Gram-positivos, destacando-se *Staphylococcus saprophyticus*. Entretanto, as ITUs adquiridas em unidade de tratamento intensivo são também causadas frequentemente por fungos leveduriformes do Gênero *Candida* sp. (CHORELL et al, 2012). Segundo FLORES-MIRELES et al, (2015) a ordem de prevalência desses microrganismos em ITUs complicadas é: UPEC (infecção do trato urinário por *Escherichia coli* uropatogênica), *Enterococcus* spp, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida* sp., *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis*, e *Pseudomonas aeruginosa*.

Um dos principais desafios em infecções do trato urinário é a resistência dos microrganismos aos antibióticos, sendo que o trato urinário é considerado um dos reservatórios mais frequentes desses patógenos multirresistentes (TAMBYAH et al, 2000; FOXMAN, 2014). Nas últimas décadas, estudos mostram que houve aumento significativo de resistência aos antibióticos entre os patógenos bacterianos em geral, destacando-se aqueles recuperados de pacientes internados em UTIs (CDC, 2013; TOSI et al, 2018). Dentre os patógenos urinários multirresistentes os mais importantes são principalmente os seguintes fenótipos: *Staphylococcus* resistente a meticilina/oxacilina, *Pseudomonas aeruginosa* resistente ao carbapenêmicos e membros da Família Enterobacteriaceae resistente a cefalosporinas de amplo espectro e carbapenêmicos, destacando-se *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* (FLORES-MIRELES et al, 2015).

A literatura mostra que patógenos que são recuperados de pacientes com ITUs apresentaram taxas elevadas de multirresistência (VASOO e SINGH, 2013; CHAO et al, 2010). Estudo recente mostra que dentre os uropatógenos recuperado de pacientes críticos, *E. coli* apresenta as maiores taxas de multirresistência, com mais de 50% das cepas com essa característica, apresentando resistência a pelo menos cinco classes dos 20 antimicrobianos testados, seguido das espécies *K. pneumoniae* (50%) e *P. mirabilis* (30%) (AHMED et al, 2019). Já estudo realizado por TAMBYAH et al (2002) observou que entre os microrganismos recuperados de urinocultura aproximadamente 4% de todas as cepas de *P. aeruginosa* foram multirresistentes, como também 9% das espécies de *K. pneumoniae* e 21% de *Acinetobacter baumannii* também foram multirresistentes. Além disso, a resistência dos patógenos Gram-negativos a cefalosporinas de terceira geração também tem sido substancial, estudo mostra que cerca de um quarto das cepas de *E. coli* e um terço de todos os isolados de *P. aeruginosa* são resistentes à fluorquinolonas (HIDRON et al, 2008). A literatura mostra que a etiologia dos patógenos causadores de ITUs e sua suscetibilidade aos antimicrobianos muda com o tempo e se difere entre os países (WARREN et al, 1990; LIVERMORE, 2007; MAGLIANO et al, 2012). Isso porque a prevalência desses microrganismos pode variar em consequência de características geográficas, temporais, poder econômico, e pela constituição e complexidade dos ambientes hospitalares (MOROSINI e CANTÓN, 2018).

De acordo com trabalhos publicados, em unidades de tratamento intensivo o uso de antibióticos é aproximadamente dez vezes maior do que em enfermarias dos hospitais (CURCIO et al, 2011; BRAGA et al, 2018), ou seja, a maioria dos pacientes recebem antibioticoterapia. O uso indiscriminado de antimicrobianos é considerado um dos principais riscos para a seleção de bactérias multirresistentes (PEREIRA et al, 2018). A literatura mostra que os carbapênemicos, vancomicina e cefalosporinas de amplo espectro são prescritos com muita frequência entre os países da América Latina (CURCIO et al, 2011). Como esses países apresentam poucos recursos, nem sempre é possível fazer o diagnóstico de maneira correta, levando ao uso excessivo de antibióticos afim de cobrir todos os patógenos, aumentando assim as taxas de patógenos multirresistentes e consequentemente de infecções graves (BRAGA et al, 2018). No Brasil, a alta densidade de uso de antimicrobianos é ainda mais significativa, principalmente pelo uso excessivo de antibióticos das classes β-lactâmicos, incluindo os

carbapênicos e fluorquinolonas (MOREIRA et al., 2013; DANTAS et al, 2014). Além disso, os antibióticos de amplo espectro têm sido usados excessivamente, e de forma empírica nos hospitais, favorecendo assim a seleção de microrganismos multirresistentes (KARDOS, 2017). Esse uso intenso de antimicrobianos tem sido relatado por nossa equipe há muito tempo (DANTAS et al; 2017; BRAGA et al, 2018; FERREIRA et al, 2019). Esses estudos mostraram que o consumo exacerbado de antimicrobianos resulta em maior incidência de bactérias hipervirulentas com capacidade para transportar vários genes de virulência e resistência, representando ameaças importantes à saúde pública por causarem infecções graves (FERREIRA et al, 2018; GONÇALVES et al; 2017). Além disso, esses estudos mostram a capacidade desses microrganismos em adquirir genes de resistência a quase todos os antibióticos disponíveis para o tratamento de infecções graves (GONÇALVES et al; 2017), através de interações complexas entre patogenicidade, epidemia e resistência a antibióticos, resultando na disseminação bem-sucedida desses patógenos, principalmente em UTIs (CAMPOS et al, 2016; CAMPOS et al, 2019; GONÇALVES et al; 2017). Dentre esses patógenos destaca-se as cepas de *A. baumannii* e *K. pneumoniae* que tem múltiplos elementos genéticos, móveis ou não, que conferem resistência a várias classes de antimicrobianos e podem transmitir esses genes para inúmeros microrganismos (CAMPOS et al, 2016; ARAÚJO et al, 2018; ROYER et al, 2018; ROSSI et al, 2019).

Alguns estudos consideram que as infecções do trato urinário associadas ao cateter vesical (UTI-AC) são de baixo risco, no entanto, mesmo com percepção de risco mínimo essas infecções normalmente são tratadas com antimicrobianos, contribuindo assim para o surgimento de bactérias multirresistentes (KLEVENS et al, 2002; CHANT et al, 2011, DING et al, 2019). Contudo, estudos recentes mostram divergência em termos da associação dessas infecções com mortalidade, o que pode ser resultado de confusão de variáveis não medidas, ou seja, falta de controle de fatores ocultos ou variáveis ocultas durante o estudo, como choque séptico, insuficiência de múltiplos órgãos, internação na UTI, e recebimento de ventilação mecânica durante as primeiras 48 horas de internação, como também o uso de antibióticos e sepse extra urinária (CHANTE et al, 2011; KANJ et al, 2013). Embora a taxa de mortalidade nessas infecções seja geralmente menor do que infecções do trato respiratório, ela pode aumentar em até 26% se complicada com bacteremia ou choque séptico (LELIGDOWICZ et al, 2014). Estudo multicêntrico brasileiro recente aponta taxa de

prevalência de 10,8% dessas infecções, com implicações numa mortalidade e custos elevados (FORTALEZA et al, 2017).

A literatura mostra que ao longo dos anos houve a criação de planos nacionais para prevenção dessas infecções em países desenvolvidos, através de estratégias e orientações com o objetivo de reduzi-las em até 50% (CDC, 2009; SAINT et al, 2016). No entanto, apesar desses esforços os dados indicam que ITU associadas ao uso de cateter vesical aumentaram em 6% entre os anos de 2003 a 2009 (SAINT et al, 2016). O INICC que representa os países em desenvolvimento também apresentam estratégias para a redução das UTIs, mas as taxas dessas infecções e outras IRAs ainda são muito mais elevadas nesses países em comparação com as de UTIs do CDC-NHSN (*National Healthcare Safety Network*) que representam o mundo desenvolvido (ROSENTHAL et al, 2020). O principal objetivo do INICC é fornecer recursos básicos com boa relação custo-benefício, por meio de sistema online de vigilância para lidar com a necessidade de redução das infecções associadas à assistência médica de maneira eficaz (ROSENTHAL et al, 2008; ROSENTHAL et al, 2016; ROSENTHAL et al, 2020). Esses dados demonstram que tanto as ITUs, como as IRAs de forma geral constituem o agravo mais frequente aos cuidados com pacientes hospitalizados, mas há poucos dados disponíveis relativos aos países com pouco recursos. Mostrando a necessidade de melhorar as práticas de vigilância bem como de controle destas infecções nos hospitais destes países (ALLEGRANZI et al, 2011). Por outro lado, tem sido demonstrado em diferentes estudos, que na maioria dos países desenvolvidos que implementaram programas para o controle de infecção relacionadas ao trato urinário, a prática está associada a uma redução na densidade do uso de CVD (HOOTON et al, 2010; CHENOWETH e GOULD, 2014).

Estudos estimam que aproximadamente 69% das ITU-AC são evitáveis, desde que haja implementação de estratégias que tenham enfoque no controle e prevenção dessas infecções (UMSCHEID et al 2008; TENKE et al, 2018). Dentre essas medidas além de evitar o uso do cateter vesical de demora sempre que possível, é necessário seguir técnica asséptica adequada para a sua inserção, com a implementação de programas de melhoria com abordagem ativa, por meio de auditorias de processo com o objetivo de avaliar a adesão da equipe a aspectos relacionados às boas práticas no manuseio e manutenção do cateter urinário (GOULD et al, 2017; LO et al, 2014, ANVISA, 2017). Para manutenção dessas práticas é necessário cuidado na fixação do

cateter, o coletor deve ficar com menos de três quartos de sua capacidade preenchida, abaixo do nível da bexiga e sem contato com o solo, o fluxo urinário deve ser desobstruído e o sistema de drenagem fechado (SAINT, et al, 2016; LO et al, 2014, ANVISA, 2016; MOTA e Oliveira, 2019). Enquanto no manuseio, a prática de higienização das mãos é a principal medida de prevenção e controle das ITUs; existem até cinco momentos para a higienização das mãos, antes e após o contato com o paciente, antes do procedimento asséptico (OLIVEIRA et al, 2018). É importante que essas medidas sejam utilizadas coletivamente, pois se utilizadas de forma isolada comprometem a sua eficácia (MOTA e OLIVEIRA, 2019). Principalmente pela aparente dificuldade dos profissionais de saúde em compreenderem, como também executarem múltiplas medidas preventivas simultaneamente (LO et al, 2014; GRAY et al, 2016). Isso evidencia o quanto é importante que haja treinamentos e educação continuada desses profissionais, com discussão de casos e realização de auditorias nos hospitais, principalmente nas unidades de tratamento intensivo no intuito de diminuir a incidência dessas infecções.

2. OBJETIVOS

2.1 Geral:

Avaliar através de um estudo de coorte retrospectivo a epidemiologia, etiologia, fatores de risco e evolução de infecções do trato urinário em pacientes adultos internados em unidade de tratamento intensivo.

2.2 Específicos:

- Avaliar as principais características demográficas e etiológicas relacionadas as infecções de trato urinário;
- Verificar as frequências dos diferentes patógenos urinário, fenótipos resistentes e multirresistentes epidemiologicamente importantes;
- Avaliar a importância desses pacientes com infecção no trato urinário como reservatório de patógenos resistentes a antibióticos;
- Relacionar a incidência de fenótipos resistentes com o consumo de antibióticos na Unidade estudada;
- Observar a relação entre as infecções do trato urinário e infecções de corrente sanguínea, comparando os episódios de bacteriúrias/candidúrias e bacteremia/candidemia.

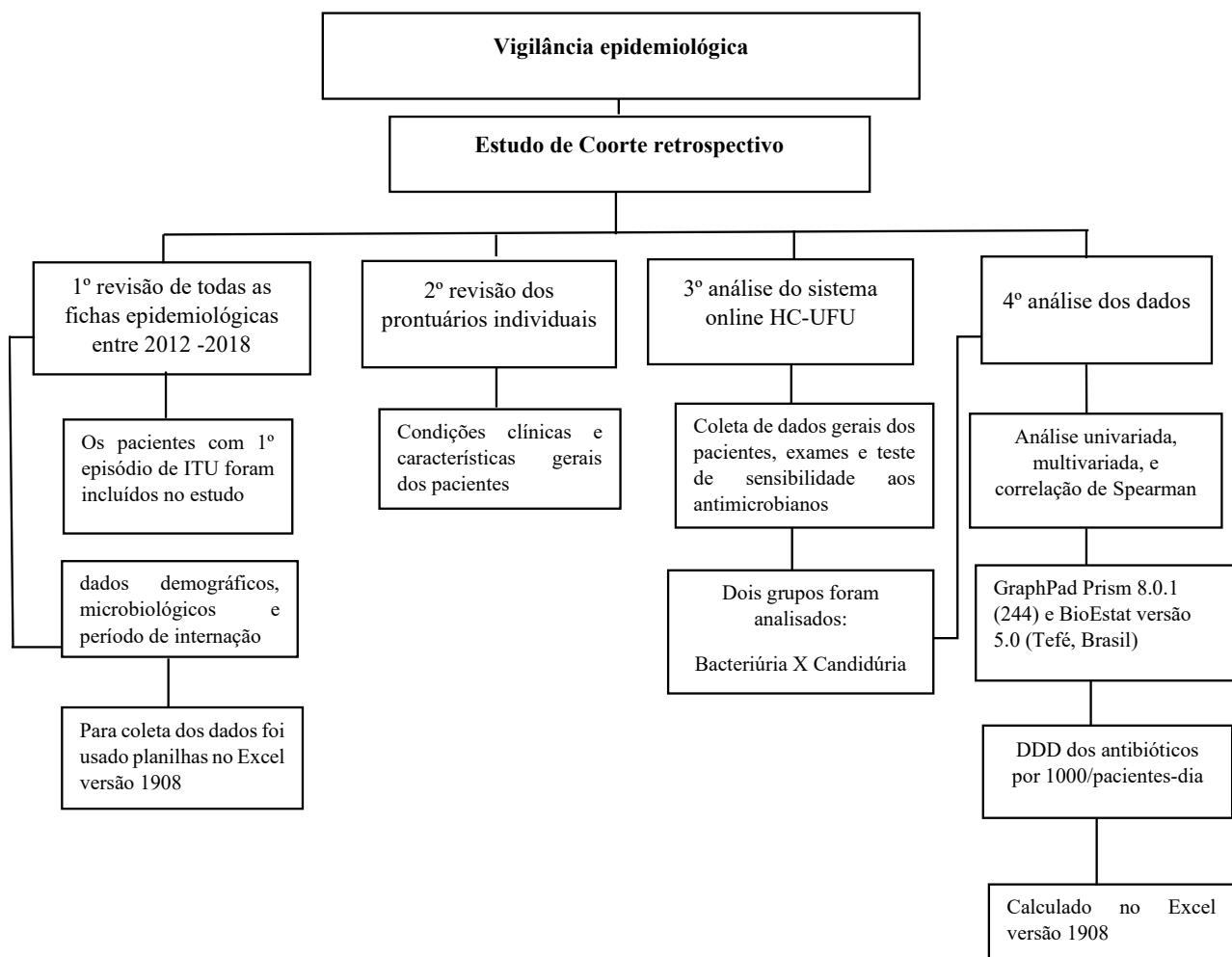
3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Instituição, unidade e pacientes

O estudo foi realizado na Unidade de Tratamento Intensivo Clínica-cirúrgica de adultos do Hospital das Clínicas de Uberlândia (HC-UFG). É um complexo hospitalar público, universitário, de assistência terciária, responsável pela maior parcela de atendimento de pacientes críticos hospitalizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) da cidade. A sua Unidade de Terapia Intensiva de Adultos é mista, clínica-cirúrgica, com 30 leitos, sendo referência para uma população estimada de mais de dois milhões de habitantes, moradores de Uberlândia e de 81 municípios das regiões do Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba. Possui várias especialidades, com diferentes clínicas, e é considerado um hospital de alta complexidade, atua como referência regional.

3.2 Estratégia experimental

Figura 1- Fluxograma da estrutura metodológica usada para coleta e análise de dados



3.4 Modelo de estudo – Incidência de Infecção Urinária

O modelo de estudo foi de coorte retrospectivo, observacional compreendendo todos os pacientes com primeiro episódio de infecção de trato urinário adquirida na UTI de adultos, internados entre janeiro de 2012 a dezembro de 2018. As informações e características relativas aos pacientes foram recuperadas em fichas epidemiológicas fornecidas pelo serviço de controle de infecção do hospital (SCIH), posteriormente foi realizado a avaliação dos prontuários individuais de cada paciente incluído no estudo. A coleta de dados foi realizada pelo pesquisador responsável pelo projeto, as fichas epidemiológicas foram preenchidas previamente pelos estudantes de graduação do curso de Enfermagem e enfermeiros integrantes do SCIH do Hospitalar, previamente treinados, o mesmo ocorreu para análise dos prontuários.

Foram incluídos apenas os pacientes com primeiro episódio de ITU com confirmação microbiológica, infecção adquirida na UTI, excluindo-se aqueles que os prontuários não estavam disponíveis ou não continham as informações necessárias. Os dados foram analisados com base nas etiologias das infecções, que foram divididas em candidúrias/bacteriúrias para identificação de fatores de risco, preditores de mortalidade e avaliar a consequência clínica de resistência aos antimicrobianos. O projeto foi aprovado ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia sob o número de licença 1.627.990.

3.5 Definições

a) Infecção do trato urinário e Infecções de corrente Sanguínea:

As Infecção associada à assistência à saúde foram consideradas após ≥ 48 horas de internação do paciente. A infecção de trato urinário é definida por critérios clínicos e microbiológicos, incluindo: apresentar pelo menos um dos seguintes sinais ou sintomas, sem outra causa reconhecida: febre (38°C), urgência, frequência, disúria, ou sensibilidade suprapúbica e urocultura positiva, ou seja, 10^5 UFC/mL de urina, com não mais do que duas espécies de microrganismos. Em virtude da falta de dados clínicos ou biológicos do dia da cultura de urina, não foi possível fazer a distinção entre pacientes sintomáticos ou assintomáticos, sendo considerado apenas o critério microbiológico para infecção positiva (HORAN et al, 2008; AUBRON et al, 2015).

As infecções de corrente sanguínea foram definidas por critérios clínicos, documentada por um resultado positivo da cultura (VISCOLI et al, 2016). As infecções

de corrente sanguínea foram associadas ao trato urinário quando houve uma cultura simultânea ou subsequentemente positiva com o mesmo microrganismo dentro de um período de 14 dias (AUBRON et al, 2015).

b) Escore clínico:

- 1- Para avaliar o escore de comodidades foi usado o índice de comorbidades crônicas Charlson, que estima o risco de morte por doença comórbida. Para compor o índice CHARLSON et al (1987) definiram 17 condições clínicas, com a finalidade de fazer o ajuste de risco. O método utiliza tais condições clínicas, anotadas como diagnóstico secundário, para medir a gravidade do caso e ponderar seu efeito sobre o prognóstico do paciente. Para cada uma das condições clínicas, uma pontuação foi estabelecida com base no risco relativo, com pesos variando de zero a seis, divididos em:

Doença Crônica	Valor/Pontos
Infarto do miocárdio	1
Insuficiência cardíaca congestiva	1
Doença vascular periférica	1
Doença cerebrovascular	1
Demência	1
Doença pulmonar crônica	1
Colagenosa	1
Úlcera cutânea	1
Doença hepática (Leve)	1
Diabetes mellitus	1
Neoplasia	1
Hemiplegia	2
Doença renal moderada/suave	2
Diabetes Mellitus com comprometimento de órgão	2
Neoplasia metastática, Leucemia, linfoma	2
Doença hepática moderada/grave	3
Tumor maligno, metástase, Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS)	6

Para avaliação de Charlson os pontos correspondentes as doenças foram somados, o critério de avaliação usado foi ≥ 3 . Além disso, também foram usados os critérios do Sistema de Vigilância de Infecções Nosocomiais Nacionais (NNIS/NHSN) do CDC.

- 2- Para índice de classificação de gravidade média das doenças foi usado o *Average Sererity of Illness Score* (ASIS) (MCCUSKER et al, 2002), classificando os pacientes nas seguintes condições clínicas:

Pacientes /Situação clínica	Classificação
Sob observação	1
Monitoramento	2
Cirúrgico	3
Hemodinamicamente instável, uso de aminas vasoativas	4
Coma, Choque	5

O ASIS foi calculado para todos pacientes incluídos na coorte, o critério utilizado foi ≥ 4 , os dados foram totalizados conforme a condição clínica dos pacientes, como descrito na tabela acima.

c) Multirresistência:

Definida como resistência à pelo menos três classes distintas de antimicrobianos, incluindo: betalactâmicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapênicos), aminoglicosídeos e fluorquinolonas em relação aos bacilos Gram-negativos; e resistência a oxacilina e meticilina quando *Estafilococos* sp. (MAGIORAKOS et al, 2012).

3.6 Dados Clínicos

Os seguintes dados do paciente foram considerados: demográficos (idade, gênero), classificação quanto ao paciente (clínico, cirúrgico e traumático), comorbidades, escores de doença aguda (ASIS) (MCCUSKER et al, 2002) e crônico (Charlson) (CHARLSON et al, 1987), imunocomprometimento (idade ≥ 60 anos, neoplasia sanguínea, uso de corticoides ou presença de alguma doença imunocomprometedora), presença de infecção em outros sítios anatômicos que não o

trato urinário. Além de avaliar o tempo de permanência desses pacientes na UTI, e o tempo de uso do CVD.

3.7 Dados Microbiológicos e Teste de suscetibilidade

As culturas de urina foram realizadas no laboratório de microbiologia do Hospital das Clínicas da UFU e os patógenos urinários foram identificados pelo sistema automático VITEK® 2 (BIOMÉRIEUX FRANCE). Foram realizados através do teste de microdiluição em caldo seguindo a técnica recomendada pelo *Clinical and laboratory Standards Institute* (CLSI, 2012). As amostras bacterianas foram suspensas em solução salina 0,45% para obter uma suspensão com turbidez compatível com a escala de 0,50 a 0,63 de McFarland, utilizando um turbidímetro. Em seguida, os cartões foram inseridos no aparelho, para preenchimento de teste bioquímico e selados automaticamente. Após um período de incubação de 7-10 horas os cartões foram lidos, a cada 15 minutos através de um sistema óptico de transmissão, usando comprimentos de ondas diferente no espectro visível. Os resultados foram analisados automaticamente pelo *Software* do aparelho.

O teste de sensibilidade antimicrobiana foram realizados para os seguintes antimicrobianos: aminoglicosídeo (gentamicina, amicacina), carbapenêmicos (imipenem, meropenem, ertapenem), cefalosporina (cefazolinona, ceftrimexima) glicopeptídeos (vancomicina, teicoplanina), rifampicina, fluoroquinolona (ciprofloxacina), polimixina (E e B) e penicilinas (oxacilina) mais inibidores de β-lactamase (piperacilina-tazobactam, tetraciclinas, ampicilina-sulbactam). Os dados sobre os testes de sensibilidade aos antifúngicos não estavam disponíveis. Os isolados com suscetibilidade intermediária foram considerados resistente.

3.8 Incidência ITU por 1000/paciente- dia

Indicadores epidemiológicos foram utilizados para avaliar incidência de ITU por 1000/pacientes dias, como também bactérias e candidúrias por 1000/pacientes-dia como base na formula descrita pela Organização Mundial de saúde (OMS, 2019):

$$\text{ITU/1000 pacientes-dia} = \frac{\text{Nº de ITUs}}{\text{Nº de pacientes-dia}^A} \times 1000$$

$$\boxed{P \times L \times T}$$

P= Período de tempo em observação, em dias;

L= Leitos disponíveis na unidade;

T= Índice de ocupação no tempo considerado (%).

3.9 Dose Definida de antimicrobianos por 1000/pacientes-dia (DDD)

Foi calculado o consumo de antimicrobianos em DDD por 1000/pacientes-dia dos pacientes incluídos na coorte. Os valores de DDD foram disponibilizados previamente pela farmácia do HC-UFG. Para o cálculo da densidade de uso de antimicrobianos por 1000/pacientes-dias, foram escolhidos os antibióticos mais utilizados no período de estudo, são eles: cefepime, ceftriaxona, imipenem, meropenem, tigeciclina e polimixina B. O cálculo da densidade de uso por pacientes-dias foi realizado seguindo as recomendações da Organização Mundial de Saúde (WHO, 2019), usando a seguinte formula:

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

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

^APacientes-dia: P x L x T

P= período de tempo em observação, em dias;

L= leitos disponíveis na unidade;

T= índice de ocupação no tempo considerado (%).

3.10 Análises estatísticas

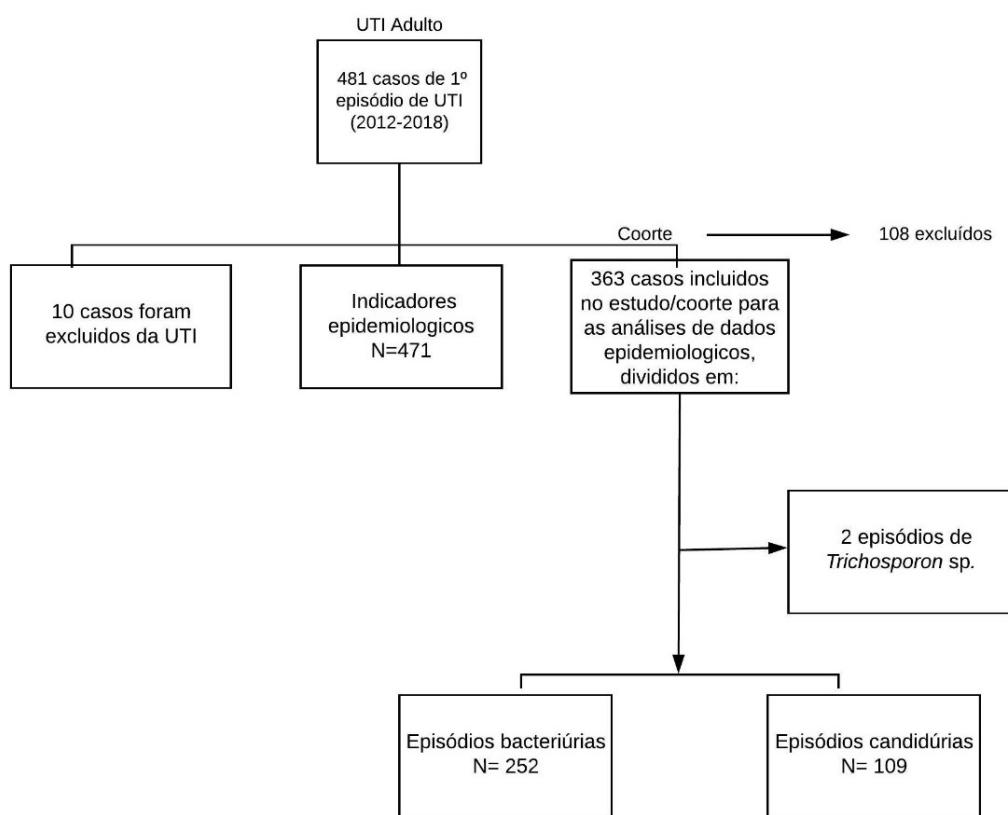
As variáveis quantitativas foram comparadas pelo teste de Mann-Whitney para variáveis não paramétricas e teste *t*-Student para variáveis paramétricas. Testes bilaterais foram utilizados para todas as análises. As diferenças nas variáveis contínuas entre os grupos de pacientes com candidúrias/bacteriúria foram comparadas usando X², utilizando o GraphPad Prism® versão 6.0 (La Jolla, EUA). Além disso, foi usado teste de coeficiente de correlação de Pearson (*r*) para descrever a relação entre consumo de

antibióticos e taxa de resistência bacteriana (GraphPad Prism® versão 6.0). Valor de P <0,05 foi determinado como estatisticamente significativo. A análise multivariada foi realizada por meio de regressão logística múltipla e os valores foram incluídos quando a significância de <0,05 para análise dos fatores de risco, usando software BioEstat® versão 5.0 (Tefé, Brasil).

4. RESULTADOS

Ao longo dos 7 anos de estudo, 481 pacientes tiveram primeiro episódio de ITU no período de janeiro 2012 a dezembro de 2018, infecção definida com base em critérios microbiológicos. Dentre esse total de paciente, 118 foram excluídos da análise de fatores de risco e das análises comparativas entre os grupos avaliados pela falta de informações ou por apresentarem ITU anterior a internação na UTI. Com isso, 363 pacientes foram elegíveis para o estudo. Esses pacientes foram divididos em bacteriúrias N=252 e candidúrias N=109. Além disso, dois episódios de infecção tinham etiologia de origem fúngica do Gênero *Trichosporon*, esses não foram incluídos nas análises de comparação entre bacteriúrias e candidúrias (Figura 2).

Figura 2- Organograma de pacientes com primeiro episódio de infecção do trato urinário adquiridas no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia incluídos no estudo, durante o período janeiro de 2012 a dezembro de 2018



As análises de indicadores epidemiológicos nos anos estudados mostraram incidência geral de ITU de 7.2/1000 pacientes-dia, e 3.5/1000 pacientes-dia para bacteriúrias, e para candidúrias o índice foi de 2.1/1000 pacientes-dia (Tabela 1). Dentre os sete anos estudados, 2016 teve o maior número de infecções do trato urinário, apresentando os maiores indices de ITU/1000 pacientes-dias, e maior número de

mortalidade total. Ainda na tabela 1 pode ser observado que 330/363 (90,9%) dos pacientes estavam ou fizeram uso de cateter vesical de demora durante a internação na UTI.

Tabela 1- Indicadores epidemiológicos associados aos casos de candidúrias e bacteriúrias com diagnóstico microbiológico adquiridas na UTI de adultos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia durante o período de 2012-2018

Variáveis	Indicadores/Ano							
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Total
Pacientes-dia	10,95	10,95	10,95	10,95	10,98	10,95	10,95	10,95
ITU ¹ /1000 pacientes dia	3,92	5,11	4,01	8,9	14,4	7,8	6,5	7,2
Bacteriúrias/1000 pacientes-dia	2,83	3,65	3,01	6,3	9,3	5,9	4,2	3,5
Candidúrias/1000 pacientes-dia	1,09	1,36	0,82	2,6	5,0	1,8	2,2	2,1
Uso de CVD ² (%)	95,0	93,3	80,0	89,9	93,6	92,6	95,7	90,9
Mortalidade Total (%)	23,0	37,5	31,8	44,8	39,8	20,9	37,5	38,8

¹Infecção do Trato Urinário, ²Cateter Vesical de Demora.

Em geral, as infecções foram principalmente monocrobianas (97,2%), com apenas 2,7% de etiologia polimicrobianas. Como mencionado anteriormente, as bacteriúrias foram mais frequentes correspondendo 69,4% das infecções, enquanto as candidúrias corresponderam por 30,0%. Em relação as infecções de etiologia polimicrobiana a maioria foram bacterianas 7/10 (70,0%), com o restante associado a espécies do Gênero *Candida* 3/10 (30,0%) (Tabela 2).

Tabela 2- Bacteriúrias e candidúrias polimicrobianas diagnosticadas por análises microbiológicas no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, no periodo de 2012-2018

ITUs ¹ /total	Pacientes com ITU
Bacteriúrias	252 (69,4)
Polimicrobianas	7 (2,7)
Candidúrias	109 (30,2)
Polimicrobianas	3(2,7%)
Total de casos	363

¹Infecções de Trato Urinário

Dentre as características demográficas da população incluída na investigação, as infecções do trato urinário foram mais frequentes em pacientes do sexo feminino (58,6%), com média de idade relativamente baixa de 55,9 anos ($DP \pm 19,03$), variando entre 18-97 anos de idade. Em relação às características intrínsecas relacionadas aos pacientes, observou-se que a maioria das internações foram provenientes da clínica

médica (67,7%), seguido de traumatologia (30,8%). Já em relação as comorbidades as cardiopatias sobressaíram, observada em 53,1% dos pacientes avaliados, seguido de nefropatia (52,0%).

A maioria dos pacientes apresentaram algum imunocomprometimento (48,2%), ou seja, tinham idade ≥ 60 anos, neoplasia sanguínea, estavam em uso de corticoides ou tinha algum outro imunocomprometimento. Apresentaram também escores de doença aguda (ASIS ≥ 4) e de comorbidades (Charlson ≥ 3) elevados, com 74,6% e 54,5%, respectivamente. Além disso, foram observadas altas frequências de sepse (29,2%) e choque séptico (42,9%) nessa população. O tempo médio de internação total e após o diagnóstico foram prolongados, correspondendo respectivamente a 15 dias ($DP \pm 13,29$) e 11 dias ($DP \pm 12,52$). A maioria dos pacientes foram submetidos a mais de um procedimento invasivo, destacando-se o uso de Cateter vascular central (99,1%), cateter vesical de demora (90,9%), e prótese ventilatória (88,7%). Além do uso prévio de antimicrobianos, observado em quase todos os pacientes incluídos na coorte (96,9%) (Tabela 3).

Tabela 3- Características demográficas, clínicas e epidemiológicas dos pacientes com primeiro episódio de infecção do trato urinário com cultura positiva no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia no período de 2012-2018

Características	Pacientes com ITU ¹ N= 363 (100%)
Sexo	
Feminino/Masculino	213 (58,6) /152(41,8)
Média de idade (anos) $\pm DP^2$	55,91 \pm 19,03
Paciente	
Clínico médico	246 (67,7)
Traumatológico	112 (30,8)
Cirúrgico	5 (1,3)
Comorbidades/Doenças de bases	
Cardiopatia	193 (53,1)
Nefropatia	189 (52,0)
Neuropatia	89 (24,5)
Diabetes mellitus	86 (23,6)
HIV+	9 (2,4)
Imunocomprometimento	175 (48,2)
Score Clínico	
Asis ³ ≥ 4	271 (74,6)
Charlson ≥ 3	198 (54,5)
Gravidade da infecção	
Sepse	106 (29,2)
Choque séptico	156 (42,9)
Tempo médio de internação (dias)	15 DP \pm 13,29
Tempo médio de Internação após a infecção (dias)	11 (DP \pm 12,52)

Procedimentos invasivos	
Cateter vascular central	
	360 (99,1)

Tabela 3- Características demográficas, clínicas e epidemiológicas dos pacientes com primeiro episódio de infecção do trato urinário com cultura positiva no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia no período de 2012-2018 (*Continuação*)

Características	Pacientes com ITU ¹ N= 363 (100%)
Cateter vesical de demora	330 (90,9)
Prótese ventilatória	322 (88,7)
Hemodiálise	92 (25,3)
Permanência CVD ⁴ (média/dias) ± DP	13±13,29
Uso prévio de antimicrobianos	352 (96,9)
Mortalidade	141 (38,8)

¹Infecção do Trato Urinário, ²Desvio Padrão, ³ Average Severity of Illness Score, ⁴ Cateter vesical de demora.

Na avaliação a dose diária definida dos antimicrobianos (DDD) por 1000/pacientes-dias dos principais antibióticos utilizados ao longo dos 7 anos de estudo, foi observado elevado uso de antibióticos, com média geral de 148,9 por 1000/paciente-dias. Os antimicrobianos mais usados foram cefepime, seguido de meropenem, imipenem e ceftriaxona, esses dados estão indicados na tabela 4.

Tabela 4- Dose diária definida (DDD) por 1000/pacientes dias dos antimicrobianos mais utilizados entre 2012-2018, em pacientes com primeiro episódio de infecção do trato urinário no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia

Antibióticos	Dose diária definida por 1000/pacientes-dias							Média
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	
Cefepime	232,3	256,1	167,5	158,4	211,8	166,1	183,5	196,7
Ceftriaxona	97,9	135,0	117,2	153,3	113,1	136,8	147,2	128,4
Imipenem	84,3	256,0	167,4	158,3	211,8	166,0	183,5	174,5
Meropenem	110,9	172,0	196,2	162,2	238,0	208,7	216,0	186,0
Polimixina B	41,7	84,5	141,3	149,8	175,3	150,0	142,2	126,2
Tigeciclina	39,3	108,8	174,4	136,3	82,3	87,2	99,6	104,4
Media Total	92,5	156,7	157,9	152,6	172,5	152,1	159,2	148,9

Para verificar a correlação entre o uso de antibióticos e microrganismos multirresistentes, foi realizado análise de correlação (*r*) entre o consumo de antibióticos por 1000/pacientes-dia e as infecções por microrganismos multirresistentes. Observou-se correlação positiva entre o uso de polimixina B ($P= <0,0001$) e meropenem ($P=$

0,0063), mostrando que as infecções multirresistentes aumentam na mesma proporção que estes antimicrobianos foram utilizados (Tabela 5).

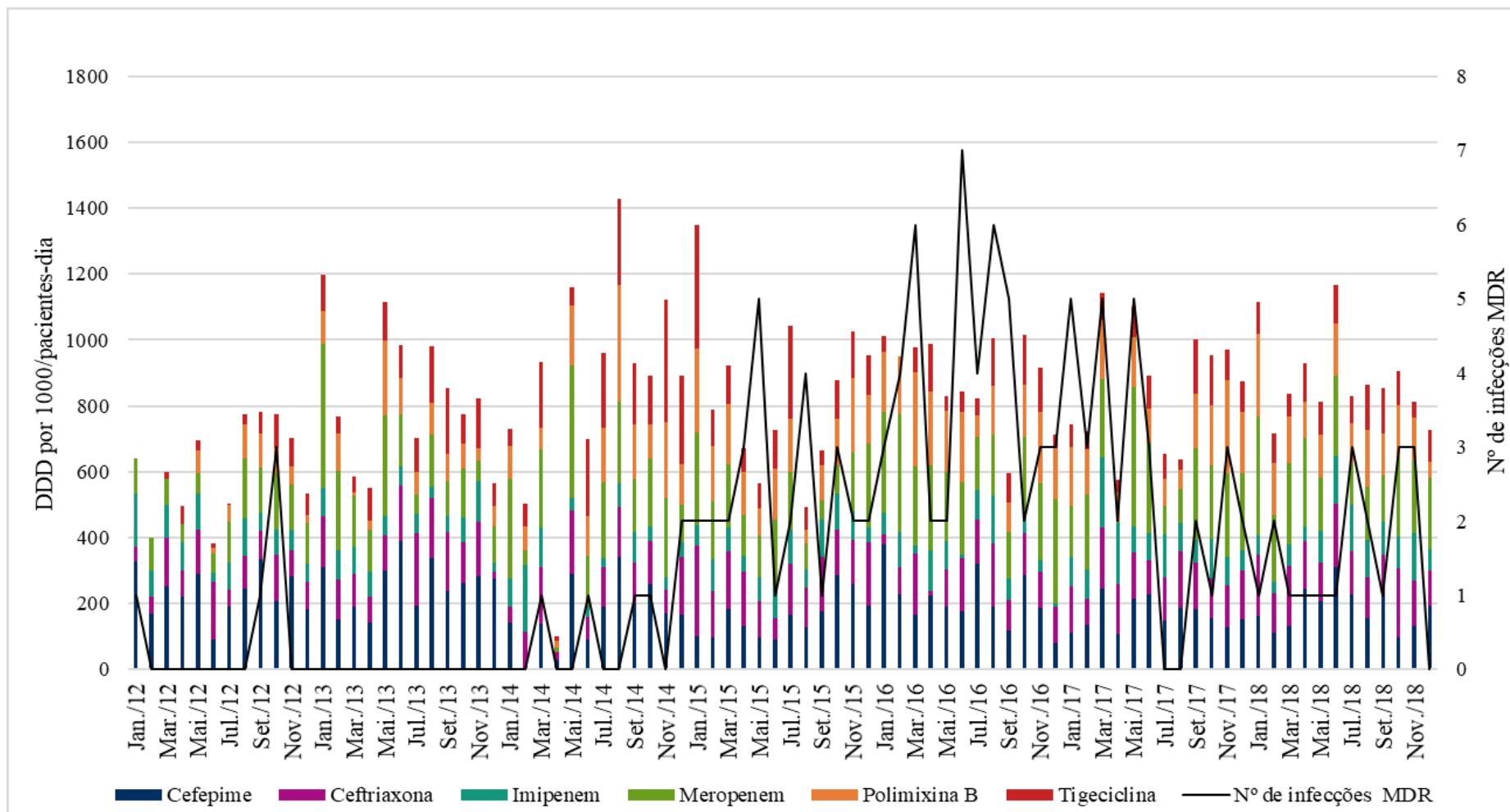
Tabela 5- Correlação entre o consumo de antibióticos em DDD/1000 pacientes-dia e número de infecções do trato urinário por microrganismos multirresistentes na UTI de adultos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia entre 2012-2018

Antibióticos						
	CEF³	CFT⁴	IMI⁵	MER⁶	POL⁷	TIG⁸
r¹	-0,2340	0,1700	0,1003	0,2959	0,4611	-0,06012
p²	0,0321*	0,1222	0,3638	0,0063*	<0,0001*	0,5870

¹ Correlação de *Spearman*, ² P value, * Estatisticamente significativo (<0,05), ³cefepime, ⁴ceftriaxona, ⁵imipinem, ⁶meropenem, ⁷polimixina B, ⁸tigeclina.

Além disso, na figura 3 está demostrado a relação das infecções multirresistentes e uso de antibióticos por 1000/pacientes-dia ao longo dos anos avaliados. É possível observar que no geral grandes quantidades de antibióticos foram usadas, principalmente entre os anos de 2014, 2016, 2015 e 2018. Já as infecções multirresistentes foram mais expressivas entre 2015, 2016 e 2017.

Figura 3- Relação de consumo de antibióticos em DDD/1000 pacientes-dia e número de infecções do trato urinário por microrganismos multirresistentes na UTI de adultos do Hospital de Clinicas da Universidade Federal de Uberlândia entre 2012-2018



Em relação a etiologia dessas infecções, foram recuperados no total 373 microrganismos, com predominância para os bacilos Gram-negativos (50,9%) identificados nas seguintes espécies pela seguinte ordem: *Escherichia coli* (36,0%), *Klebsiella pneumoniae* (23,6%) e *Acinetobacter baumannii* (10,0%), em relação aos BGN. Para os microrganismos Gram-positivos o destaque foi para *Enterococcus faecalis* (43,4%) e *Staphylococcus epidermidis* (17,3%). As leveduras foram responsáveis por 30,7% das amostras isoladas, com destaque para às espécies: *Candida albicans* (57,0%) e *Candida tropicalis* (21,9%) (Tabela 6).

A frequência de amostras caracterizadas como multirresistentes foi mais frequente entre os bacilos Gram-negativos (43,6%), com 62,2% das espécies de *Klebsiella pneumoniae* apresentando esse fenótipo. A presença do fenótipo ESBL foi observado em 17,7% e 7,3%, dentre as espécies de *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli*, respectivamente. Interessantemente, apenas 8,8% das espécies de *Klebsiella pneumoniae* foram resistentes aos carbapênemicos, enquanto *Escherichia coli* apresentou 80,8% de resistência a esses antimicrobianos. Além disso, a resistência aos carbapênemicos foi mais frequente entre as amostras de *Acinetobacter baumannii* (73,6%) do que em *Pseudomonas aeruginosa* (20,0%). Por outro lado, entre os Cocos Gram-positivos, apenas 17,3% foram caracterizados como multirresistentes e 14,4% apresentavam resistência a oxacilina, sendo mais frequente na espécie *Staphylococcus haemolyticus* (66,6%), enquanto apenas 36,3% de espécies *Staphylococcus aureus* foram resistentes a esse betalactâmico. Curiosamente, a resistência à vancomicina não foi uma realidade entre as amostras de *Enterococcus* spp.; assim como a resistência *in vitro* de amostras identificadas em outras espécies bacterianas como pode ser visto na tabela 6.

Tabela 6- Etiologia, perfil de resistência e fenótipo ESBL em infecções do trato urinário na Unidade de tratamento intensivo do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, no período de 2012-2018

Microrganismos/ perfil de resistência	N total= 373 (%)
Bacilos Gram-negativos	190 (50,9)
resistência a carbapênemicos/ MDR ¹	76 (40,0) / 82 (43,6)
<i>Escherichia coli</i>	68/190 (36,0)
ESBL ²	5 (7,3)
resistência a carbapênemicos/MDR	55 (80,8) / 22 (32,3)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	45/190 (23,6)
resistência a carbapênemicos/ MDR	4 (8,8) / 28 (62,2)
ESBL	8 (17,7)

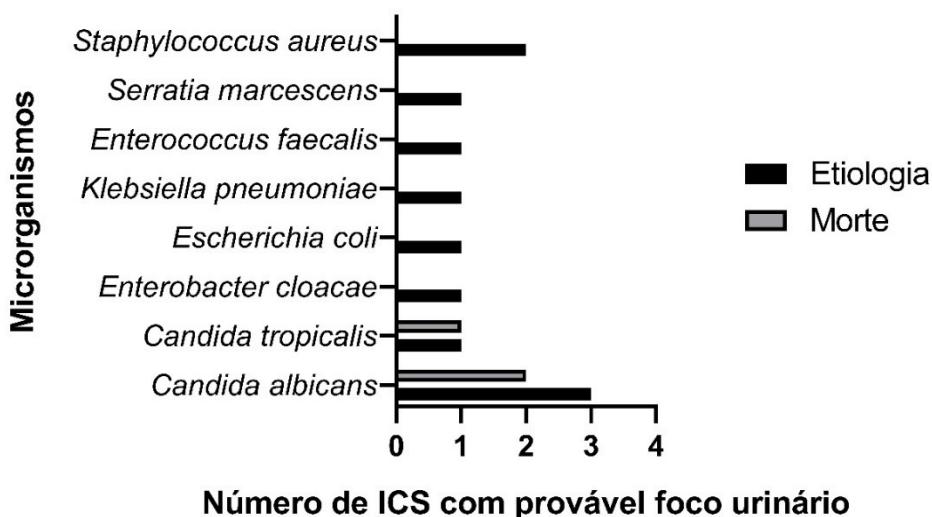
Tabela 6- Etiologia, perfil de resistência e fenótipo ESBL em infecções do trato urinário na Unidade de tratamento intensivo do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, no período de 2012-2018 (*Continuação*)

Microrganismos/ perfil de resistência	N total= 373 (%)
Bacilos Gram-negativos	190 (50,9)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	15/190 (7,8)
resistência a carbapênemicos/ MDR	3 (20,0) / 4 (26,6)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	19/190 (10,0)
resistência a carbapênemicos/ MDR	14 (73,6) / 12 (63,1)
Outros ²	43/190 (22,6)
MDR	17/43 (39,5)
Cocos Gram-positivos	69 (18,4)
resistência a oxacilina / MDR	10 (14,4) / 12 (17,3)
<i>Staphylococcus aureus</i>	11/69 (16,0)
resistência a oxacilina/ MDR	4 (36,3) / 4 (36,3)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	12/69 (17,3)
resistência a oxacilina/ MDR	2 (16,6) / 2 (17,0)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	6/69 (9,0)
resistência a oxacilina/ MDR	4 (66,6) / 4 (66,6)
<i>Enterococcus faecalis</i>	30/69 (43,4)
Outros ⁴	11/69 (14,6)
MDR	2 (20,0)
Leveduras	114 (30,7)
<i>Candida albicans</i>	65/114 (57,0)
<i>Candida tropicalis</i>	25/114 (21,9)
<i>Candida glabrata</i>	9/114 (8,0)
Outros ⁵	15/114 (13,1)

¹ Resistência a múltiplas drogas. ² Beta-lactamase de espectro estendido. ³*Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter gergoviae*, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter koseri*, *Citrobacter freundii*, *Hafnia alvei*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Raoultella planticola*. ⁴*Sphyllococcus capitis*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus hirae*, *Streptococcus agalactiae*.⁵*Candida guillermondii*, *Candida krusei*, *Candida utilis*, *Candida lamata*, *Trichosporon* sp.

Na coorte em estudo 95/363 (26,1%) dos pacientes apresentaram infecção de correntes sanguínea (ICS) após o diagnóstico de ITU. Dentre estes pacientes que apresentaram sepse após as infecções de trato urinário 11/95 (11,5%) tiveram o trato urinário como foco de infecção, ou seja, apresentaram o mesmo microrganismo na urina e posteriormente no sangue. A etiologia dessas ICS foi principalmente bacteriana 7/11 (63,3%), com maior participação de *Staphylococcus aureus* 2/7 (28,5%). Seguido das leveduras do Gênero *Candida* sp., que foram responsáveis por 4/11 (36,3%) dessas infecções; e é importante destacar que entre estes pacientes que apresentaram fungemia três evoluíram para óbito 3/4 (75,0%), enquanto não houve nenhuma mortalidade nas bacteremias (Figura 4).

Figura 4- Etiologia e mortalidade das infecções de corrente sanguínea após o primeiro episódio de infecção do trato urinário, no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia no período de 2012-2018



Na tabela 7 são apresentados os dados da análise univariada, realizada para comparar as bacteriúrias e candidúrias. Foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos. A análise demonstrou que pacientes com candidúrias eram mais velhos, apresentaram condições clínicas mais graves, e maior mortalidade quando comparado com bacteriúrias (55,0% vs. 28,1%, $P= <0,0001$). Foi possível observar ainda, que os pacientes com candidúrias apresentaram maior número de comorbidades, evidenciado pelos altos escores de doenças crônicas avaliados pelo índice de Charlson (68,8% vs. 48,8%, $P= 0,0005$), bem como pela presença de choque séptico (57,7% vs. 36,9%, $P= 0,0002$). Além disso, usaram mais procedimentos invasivos e ficaram mais tempo internados. A única característica comum nos pacientes com bacteriúrias foi o trauma (35,7 % vs. 20,0%, $P= 0,0034$).

Tabela 7- Análise univariada das características demográficas, clínicas e epidemiológicas dos pacientes com primeiro episódio de cultura positiva para bactérias e candidúrias no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, no período de 2012-2018

Características	Bacteriúrias	Candidúrias	P ¹	OR ² (IC 95%)
	N=252 (%)	N=109 (%)		
Sexo feminino	136 (53,9)	75 (68,8)	0,0086*	
Sexo masculino	116 (46,0)	34 (31,1)	0,0086*	
Idade (anos) média ± DP	54,81±18,25	58,35±20,55	<0,0001*	
Paciente				
Clínico médico	161 (63,8)	83 (76,1)	0,0223*	
Traumatológico	90 (35,7)	22 (20,1)	0,0034*	
Cirúrgico	1(0,3)	4 (3,6)	0,0146*	
Comorbidades				
Cardiologia	128 (50,7)	63 (57,7)	0,2209	
Diabetes mellitus	48 (19,0)	38 (34,8)	0,0012*	
Nefropatia	118 (46,8)	71 (65,1)	0,0014*	
Neuropatia	61 (24,2)	28 (25,6)	0,7643	
HIV+	7 (2,78)	2 (1,8)	0,5978	
Imunocomprometimento	113 (44,8)	62 (56,8)	0,0356*	
Escore Clínico				
Asis ≥ 4	179 (71,0)	92 (84,4)	0,0070*	
Charlson ≥3	123 (48,8)	75 (68,8)	0,0005*	
Gravidade da infecção				
Sepse	74 (29,3)	32 (29,3)	0,9989	
Choque séptico	93 (36,9)	63 (57,7)	0,0002*	
Tempo de internação >15 dias	118 (46,8)	68 (62,3)	0,0066*	
Procedimentos invasivos				
Cateter Vesical de demora	228 (90,4)	100 (91,7)	0,7014	
Prótese ventilatória	223 (88,4)	99 (90,8)	0,5120	
Traqueostomia	103 (40,8)	43 (39,4)	0,8003	
Hemodiálise	54 (21,4)	36 (33,0)	0,6714	
Uso CVD ³ (média/dias) ± DP ⁴	12,29±0,85	14,67 ± 12,5	0,2903	
Uso prévio de antimicrobianos	245 (97,2)	104 (95,4)	0,3786	
Mortalidade	71 (28,1)	60 (55,0)	<0,0001*	

¹P value, *Estatisticamente significativo (<0,05), ²Odds ratio (IC-Intervalo

³Cateter Vesical de Demora, ⁴Desvio Padrão.

Na tabela 8 são apresentando os fatores de risco preditores independentes de evolução para o óbito, pela ordem as seguintes características foram estatisticamente relacionadas em análise multivariada: estado grave desses pacientes, evidenciado pelo escore de ASIS≥ 4 (OR= 6,4451, IC= 2,64-15,74, P= <0,0001), doença renal crônica (OR= 2,5102, IC= 1,35-4,67, P= 0,0037) como comorbidade, imunocomprometimento (OR= 2,2989, IC= 1,38-3,84, P= 0,0014,) e prótese ventilatória como dispositivo invasivo (OR= 4,8404, IC= 1,65-14,16, P= 0,0040). Foi possível observar que mesmo que candidúria não tenha se mostrado como um fator de risco independente; foi importante para a mortalidade na coorte, evidenciado pelo seu valor de OR=3,6876.

Tabela 8-Análise univariada e multivariada dos fatores de risco para mortalidade em pacientes com infecção de trato urinário com primeiro episódio de infecção no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, no período de 2012-2018

Características	Nº total=363	Evolução para óbito		Análise Univariada		Análise Multivariada	
		Sim N =141(%)	Não N=222(%)	P ¹	OR ² (IC)	P	OR (IC)
Paciente							
Clínico médico	246 (67,7)	99 (70,2)	147 (66,2)	0,4271	1,203 (0,7671-1,879)	-	-
Traumatológico	112 (30,0)	40 (28,7)	72 (32,4)	0,4650	0,8418 (0,5301-1,337)	-	-
Cirúrgico	5 (1,3)	2 (1,4)	3 (1,3)	0,9448	1,066 (0,1757-6,462)	-	-
Comorbidades							
Cardiologia	193 (53,1)	81 (57,4)	112 (50,4)	0,1976	1,326 (0,8713-2,037)	-	-
Diabetes mellitus	86 (23,6)	45 (31,9)	41(18,4)	0,0025*	2,113 (1,293-3,454)	0,1371	1,5666 (087-2,83)
Nefropatia	189 (52,0)	104 (73,8)	85 (38,2)	< 0,0001*	4,789 (2,996-7,656)	0,0037*	2,5102(1,35-4,67)
Neuropatia	89 (24,5)	29 (20,5)	60 (27,0)	0,1861	0,7118 (0,4295 -1,180)	-	-
HIV+	9 (2,4)	5 (3,5)	4 (1,8)	0,2871	2,034 (0,5364- 7,709)	-	-
Imunocomprometimento	175 (48,2)	91 (64,5)	84 (37,8)	< 0,0001*	3,115 (2,001- 4,849)	0,0014*	2,2989 (1,38-3,84)
Escore Clínico							
Asis ≥ 4	271 (74,6)	131 (92,9)	140 (63,0)	< 0,0001*	9,591 (4,466-20,60)	<0,0001*	6,4451(2,64-15,74)
Charlson ≥3	198 (54,5)	102 (73,3)	96 (43,2)	< 0,0001*	3,618 (2,283-5,735)	0,2072	1,5243(079-2,93)
Gravidade da infecção							
Sepse	106 (29,2)	49 (34,7)	57 (25,6)	0,0519	1,576 (0,9946-2,497)	-	-
Choque séptico	156 (42,9)	79 (56,0)	77 (34,6)	< 0,0001*	2,479 (1,605-3,830)	0,3244	1,3010 (0,77-2,20)
Tempo de internação (dias) ≥15							
187 (51,5)	71 (50,3)	116 (52,2)	0,7244	0,9270 (0,6065- 1,417)	-	-	
Procedimentos invasivos							
Cateter Vesical demora	330 (90,9)	130 (92,1)	200 (90,0)	0,3770	1,419 (0,6506-3,0950)	-	-
Prótese ventilatória	322 (88,7)	134 (95,0)	188 (84,6)	0,0005*	4,847 (1,847-12,72)	0,0040*	4,8404 (1,65-14,16)
Permanência CVD³ (Média/dias) ± DP⁴							
13,0±13,29	13,65±1,21	12,49±0,83	0,3078	3,240 (0,1204-87,20)	-	-	
Uso prévio de antimicrobianos							
352 (96,9)	138 (97,8)	214 (96,3)	0,0872	5,159 (0,6379-41,72)	-	-	
Candidúrias	109 (30,0)	60 (42,5)	49 (22,0)	< 0,0001*	2,123 (1,330-3,391)	0,2740	3,6876 (0,36-38,21)

Tabela 8- Análise univariada e multivariada dos fatores de risco para mortalidade em pacientes com infecção de trato urinário com primeiro episódio de infecção no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, no período de 2012-2018 (*continuação*)

Características	Nº total=363	Evolução para óbito		Análise Univariada		Análise Multivariada	
		Sim N = 139 (%)	Não N=222(%)	P ¹	OR ² (IC)	P	OR (IC)
Bacteriúrias	252 (69,4)	78 (55,3)	174 (78,3)	< 0,0001*	0,3527 (0,2220-0,5605)	0,4743	2,3532(0,23-24,54)
Infecções Mistas	10 (2,7)	4 (2,8)	6 (2,7)	0,9215	1,067 (0,2955-3,850)	-	-

¹P value, * Estatisticamente significativo (<0,05), ² Odds ratio (IC-Intervalo de confiança 95%), ³ Cateter vesical de demora, ⁴ Desvio padrão.

Em sua maioria os pacientes estavam em uso de cateter vesical de demora, como já mencionado anteriormente. Quando comparado a presença ou ausência desse dispositivo em análise univariada, diferenças estatisticamente significativas foram encontradas. As seguintes características foram associadas ao uso do cateter urinário: pacientes do sexo feminino ($P= 0,0071$), pacientes traumáticos ($P= 0,0405$) e cirúrgicos ($P= <0,0001$) (Tabela 9).

Tabela 9- Comparação entre a presença e ausência do cateter vesical de demora em pacientes com primeiro episódio de infecção do trato urinário internados na UTI de adultos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, no período de 2012-2018

Características	ITU com CVD ¹		Análise Univariada	
	Presente N=330(%)	Ausente N=33(%)	<i>P</i> ²	OR ³ (IC)
Sexo				
Feminino	200 (60,0)	12 (36,3)	0,0071*	2,692 (1,281-5,660)
Paciente				
Clínico médico	221 (66,9)	24 (72,7)	0,5008	0,7603 (0,3417 -1,692)
Traumatológico	107 (32,4)	5 (15,1)	0,0405*	2,687 (1,009 -7,155)
Cirúrgico	1 (0,30)	4 (12,1)	<0,000*	0,02204 (0,002383-0,2038)
Comorbidades				
Cardiologia	175 (53,0)	19 (57,5)	0,6177	0,8319 (0,4035-1,715)
Diabetes mellitus	78 (23,6)	8 (24,2)	0,9378	0,9673 (0,4193-2,231)
Nefropatia	171 (51,8)	21 (63,6)	0,1947	0,6146 (0,2927-1,290)
Neuropatia	80 (24,2)	9 (27,2)	0,6996	0,8533 (0,3809-1,912)
Imunocomprometimento	162 (49,0)	14 (42,4)	0,4650	1,309 (0,6348-2,698)
Score Clínico				
Asis ≥ 4	153 (46,3)	21 (63,6)	0,0562	0,4912 (0,2340-1,031)
Charlson ≥3	180 (54,5)	21 (63,6)	0,3165	0,6857 (0,3266 -1,440)
Gravidade da infecção				
Sepse	96 (29,0)	10 (30,3)	0,8839	0,9436 (0,4327-2,058)
Tempo de internação (dias) ≥15	170 (51,5)	17 (51,5)	1,0000	1,000 (0,4886-2,047)
Óbito	131 (39,6)	10 (30,3)	0,2911	1,514 (0,6978-3,285)

¹Cateter vesical de demora, ²*P value*, * Estatisticamente significativo (<0,05), ³Odds ratio (IC-Intervalo de Confiança- 95%).

5. DISCUSSÃO

Esse estudo avaliou a epidemiologia de uma coorte de 363 pacientes com primeiro episódio de infecção do Trato urinário, em UTI de adultos mista de um hospital universitário brasileiro, em uso ou não de cateter vesical de demora, com cultura urinária. Foram avaliados os fatores de risco intrínsecos e extrínsecos, os agentes etiológicos e seu respectivo espectro de resistência aos antimicrobianos, e sua relação com evolução para infecções de corrente sanguínea.

De modo geral, a literatura mostra que essas infecções são mais comuns em pessoas do sexo feminino, com idade acima de 50 anos, além de resultarem em uma permanência de 7 dias a mais na unidade (UTI) (BURTON et al, 2011; LEWIS et al, 2013, DING et al, 2019). Essas características foram observadas na nossa casuística. De acordo com a literatura, pacientes idosos estão mais propensos em adquirir ITU, que aumenta progressivamente em função de apresentarem mais fatores de risco: como alterações funcionais e anatômicas do trato urinário, incontinência urinária, exposição frequente a cateteres uretrais e a presença de outras comorbidades (CORRÊA; MONTALVÃO 2010; MORAES et al, 2009; MENEZES et al, 2011; FLORES-MIRELES et al, 2015). Estudos caso-controle mostram que o tempo de permanência na UTI, uso prévio de antimicrobianos, escore de gravidade do paciente, presença de CVD e o seu uso por tempo prolongado são fatores de risco independentes para o desenvolvimento dessas infecções, sejam elas candidúrias ou bacteriúrias (FOXMAN et al 2002, LEONE et al, 2004; BURTON et al, 2011).

Embora, tenhamos uma casuística considerando apenas o primeiro episódio de infecção, foi possível observar que esses fatores foram importantes para o desenvolvimento de ITU. A literatura reporta que o principal fator de risco para as ITUs é a presença de cateter vesical (NAJAR et al, 2009; CHENOWETH e GOULD, 2014; FLORES-MIRELES et al, 2015). Como mencionado anteriormente, além do uso de cateter urinário, o tempo de permanência desse dispositivo também representa um fator de risco importante, sendo que a possibilidade de desenvolver ITU com o seu uso chega 5% a cada dia de uso (TENKE et al, 2017). Assim, estima-se que, após 28 dias de cateterização esse risco eleva-se para 100% a chance do paciente apresentar bacteriúria ou candidúria, ou seja, é quase universal o desenvolvimento de ITU após esse período internado na UTI (TENKE et al, 2017; TALESCHIAN-TABRIZI et al, 2015; MOTA e OLIVEIRA, 2019).

As UTIs brasileiras são normalmente ocupadas predominantemente por homens (SILVA et al, 2001; NOGUEIRA et al, 2012), e o hospital estudado possui essa característica como reportado por DIAS (2019). No entanto, na nossa coorte os pacientes foram em sua maioria do sexo feminino, como observado em vários estudos que avaliaram e destacaram o papel do sexo na ocorrência de bactérias (GARIBALDI et al, 1974; PLATT et al, 1986; TISSOT et al, 2001). Estudo realizado por LEONE et al (2003) mostra o sexo feminino como principal fator de risco independente para desenvolvimento de bactéria associada ao uso do cateter. O risco de desenvolver ITU é maior nas mulheres em consequência do acesso mais fácil da microbiota perineal, que possui maior prevalência de bactérias e leveduras até bexiga ao longo do lado externo do cateter, enquanto ele atravessa a uretra feminina, que é anatomicamente mais curta facilitando assim a disseminação desses microrganismos até a bexiga (STAMM, 1990; LEONE et al, 2003).

Nossos resultados evidenciaram uma incidência de episódios de ITU de 7,2/1000 pacientes-dia, semelhante ao relatado em trabalho recente realizado na Austrália, que encontrou incidência de 6,4/1000 pacientes-dias em pacientes críticos (AUBRON et al, 2015). No entanto, alguns trabalhos ressaltam que em pacientes críticos esses indicadores são variáveis, podendo estar entre 2,8-11,1 episódios/1000 pacientes-dia (BAGSHAW et al, 2006; BURTON et al, 2011). Essas variações podem ser resultantes da metodologia utilizada, bem como da população avaliada que podem ser diferentes para cada estudo, como também, resultantes da região estudada (BAGSHAW et al, 2006; BURTON et al, 2011; CHANT et al, 2011).

No que diz respeito a candidúrias, a incidência de 0,37/1000 pacientes-dia foi relatada em um estudo prospectivo multicêntrico, realizado por COLOMBO et al (2006) no sudeste do Brasil. Os nossos resultados evidenciaram uma incidência muito maior, com 2,1/1000 pacientes-dia. Em síntese observamos alta incidência de ITU por 1000/pacientes-dias, o que é comumente observado em pacientes críticos em países em desenvolvimento como o Brasil (ROSENTHAL et al, 2010). O que enfatiza a importância da criação de políticas preventivas, já que essas infecções também podem trazer altos custos associados (ROSENTHAL et al, 2014; CAMPOS C et al, 2016).

Atualmente há dificuldade na definição dessas infecções, particularmente em pacientes críticos, como também no manejo das ITUs em geral, e um deles se sobressai,

sendo a dificuldade em definir essas infecções em sintomáticas ou assintomáticas. De acordo com NHSN/CDC de 2009 devem ser consideradas apenas as infecções sintomáticas quando se trata de vigilância (DUDECK et al, 2011). No entanto, em pacientes críticos como os que foram incluídos na nossa coorte a maioria apresenta nível de consciência diminuído em decorrência principalmente de choque séptico ou coma. Nesses casos, a alternativa para o diagnóstico ainda continua sendo com base nos critérios microbiológicos, como demonstrado por trabalhos publicados recentemente, que ainda encontraram dificuldade em discriminar essas infecções em sintomáticas ou assintomáticas (CHANT et al, 2011; AUBRON et al, 2015). No nosso estudo o critério de inclusão foi cultura microbiológica positiva. Além disso, as candidúrias em particular também foram eliminadas da definição de infecções do trato urinário associadas ao uso do Cateter vesical pelo NHSN/CDC (2015).

No Brasil desde 2019 as candidúrias foram retiradas do formulário de notificação de vigilância epidemiológica do fenotípico de Infecções do Trato Urinário associadas ao cateter vesical (ANVISA, 2019). No entanto, é importante ressaltar que o monitoramento no Brasil é global, com isso, sempre que julgar necessário, o hospital deve continuar monitorando a presença de *Candida* sp. na urina, somente não há obrigatoriedade da notificação para o nível nacional (ANVISA, 2019). Independentemente da eliminação de *Candida* sp. do diagnóstico de UTI-AC, sua importância e o tratamento de candidúria em pacientes críticos ainda são controversos e pouco estudados.

Em relação a etiologia dessas infecções, na coorte avaliada foi encontrado incidência mais elevada de infecções por bactérias Gram-negativas vs. Gram-positivas, sendo a maioria das infecções causada por um único microrganismo, como observado e em hospitais de países em desenvolvimento (CHANT et al, 2011; ROSSI et al, 2016; BRAGA et al, 2018). Contudo, interessantemente os fungos leveduriformes com destaque para *C. albicans* tiveram incidência expressiva no nosso estudo e a literatura mostra que a espécie *C. albicans* tem sido a levedura mais frequentemente isolado nas candidúrias, como observado por AUBRON et al (2015) que encontrou uma frequência de 55,0% desse microrganismo em seu trabalho, em pacientes internados na unidade de tratamento intensivo. De acordo com a literatura, o aumento de fungos leveduriformes isolados na cultura de urina parece estar relacionado com o uso mais frequente de agentes antimicrobianos de amplo espectro (SINGLA et al, 2012; AUBRON et al,

2015). Como será discutido mais adiante, no nosso estudo observou-se uso intenso e constante de antimicrobianos com essa característica. Estudos mostram que em pacientes internados em UTIs de países em desenvolvimento apresentam *E. coli*, *P. aeruginosa*, *C. albicans* e *Enterococcus* sp. como os microrganismos mais frequentemente associados a essas infecções (ALLEGRANZI et al, 2010; ROSENTHAL et al, 2010). Os nossos resultados evidenciam que, com exceção de *P. aeruginosa* nossos dados corroboram com os da literatura. Outros BGNs com destaque para *K. pneumoniae* tiveram uma participação expressiva na nossa casuística e umas das justificativas para esse achado é que nos últimos anos no hospital estudado houve aumento expressivo de infecções causadas por cepas de bacilos Gram-negativos fermentadores e não fermentadores, com destaque para *K. pneumoniae* e *A. baumannii*, situação essa, que pode estar relacionada com característica epidemiológica local (ROSSI et al, 2016; BRAGA et al, 2018).

Entre esses microrganismos, vale destacar que *A. baumannii* é usualmente o patógeno não fermentador com maior associação a infecções do trato urinário em pacientes em uso de CVD, e usualmente é resistente a múltiplas classes de antibióticos (ROSENTHAL et al, 2016; DING et al, 2019). Na coorte estudada a frequência de cepas de *A. baumannii* MDR foi de 63,1%, com a maioria das amostras resistente aos carbapênemicos (73,6%). Entretanto, no total de bactérias Gram-negativas 43,6% delas foram MDR, enquanto apenas 17,3% dos Cocos Gram-positivo apresentaram esse perfil. Entre os cocos Gram-positivos observou-se que amostras da espécie *Staphylococcus haemolyticus* apresentou as maiores taxas de resistência a oxacilina (66,6%), e surpreendentemente não foi encontrado nenhuma cepa de *Enterococcus faecalis* resistente à vancomicina.

A emergência e disseminação de bactérias multirresistentes com destaque hoje, para os bacilos Gram-negativos, tornou-se um grave problema de saúde pública globalizado, preocupante na maioria dos países, mas com maior destaque naqueles em desenvolvimento, consequência direta do uso irracional e abusivo de antimicrobianos, elevando significativamente as taxas de mortalidade, morbidade e custos, além de limitar consideravelmente as opções terapêuticas nas infecções hospitalares causadas por esses microrganismo (GONTIJO FILHO et al, 2016; SERRA-BURRIEL et al, 2020). Este cenário é ainda mais ameaçador no Brasil, e esse fato tem sido refletido em diversas publicações nacionais e internacionais, em que bactérias Gram-negativas

codificando novos e abrangentes mecanismos de resistência tem sido destaque e são associados não apenas com infecções graves e surtos mas também são importantes nas ITUs, que representam importantes reservatórios hospitalares desses patógenos, como evidenciado no nosso estudo (ROSSI et al, 2019; BRAGA et al, 2018; FERNANDES et al, 2017).

Atualmente, sabe-se que tanto terapia antimicrobiana durante a internação, como seu uso prévio podem contribuir para o aumento da taxa de infecção por microrganismos multirresistentes (ROSENTHAL et al, 2010; LEEKHA et al, 2011; KARAM et al, 2016). No nosso estudo, o consumo de cefalosporina de amplo espectro predominou entre os antibióticos prescritos, com grandes variações nos anos avaliados, entretanto o uso de carbapênemicos, principalmente meropenem, imipinem também foram elevados. Além disso, os antimicrobianos polimixina B e meropenem apresentaram correlação positiva com as infecções multirresistentes, demonstrando que essas infecções aumentaram na mesma proporção que estes antimicrobianos foram utilizados. Essa correlação positiva entre carbapênemicos e infecções MDR também têm sido demonstrada por outros estudos (JOSEPH et al, 2015; YANG et al, 2018). Adicionalmente, a densidade de uso de antibióticos geral na UTI avaliada foi bem mais alta quando comparada com outros países (GIANINO et al, 2018; FILIPPINI et al, 2005; MATUZ et al, 2006). E isso mostra um ambiente totalmente favorável para o surgimento de microrganismos resistentes.

Embora haja poucos trabalhos que descrevam as diferenças entre bacteriúrias e candidúrias, em trabalho recente DING et al (2019) relata não ter encontrado diferenças entre esses dois grupos. No entanto, nosso estudo encontrou diferenças significativas entre os dois grupos. Os pacientes com candidúrias apresentaram idade acima da média, maior número de internação por problemas clínicos e cirúrgicos, apresentaram diabetes mellitus e nefropatia como comorbidades. Além disso, ficaram internados por um período mais prolongado, e consequentemente apresentaram também mortalidade mais elevada. Por outro lado, apenas trauma se mostrou estatisticamente significativo em pacientes com bacteriúrias. Esse resultados corroboram com estudo realizado por AUBRON et al (2015) que observou as seguintes características mais frequentemente e estatisticamente significativas relacionadas aos pacientes com candidúria: idade acima da média, maior gravidade e maior tempo de permanência na unidade.

No Brasil, um estudo realizado por RUBENS et al (2005) em 10 hospitais do Rio de Janeiro, mostrou que a *E. coli* foi o principal microrganismo de ITU associado ao uso do cateter, seguido pela *Candida* sp. Geralmente, na UTI ocorre aumento expressivo de *Candida* sp. podendo estar incluído como principal microrganismo nas UTIs americanas e brasileiras, etiologia com cerca de 25%. No nosso estudo, a *Candida* sp. representou o segundo microrganismo mais isolado de ITUs em UTI de adultos. A exemplo de outros trabalhos, *C. albicans* foi a espécie mais comum do Gênero *Candida* na nossa casuística e foi responsável por 3/11 das infecções de corrente sanguínea, cujo os episódios de sepse tiveram o trato urinário como provável foco de candidemia.

Embora a candidúria seja um achado comum em pacientes críticos em uso de cateter vesical, estudos mostram que é usualmente assintomática e alguns trabalhos apontam que a sua associação com candidemia ocorre raramente (KAUFFMAN et al, 2000, STORFER et al, 1994, KAUFFMAN, 2005). Contudo, no nosso estudo os pacientes com candidemia apresentaram pior prognostico. Ainda que no nosso estudo não tenha sido possível realizar análise de fatores de risco para candidúrias, alguns estudos apontam como fatores de risco para o desenvolvimento dessas infecções as seguintes características: sexo feminino, idade avançada, cirurgias e diabetes mellitus como comorbidade (APPELGREN et al, 2001; LAUPLAND et al, 2002). Observamos que na população com candidúria essas características foram presentes. Vale ressaltar também, que em pacientes críticos com candidúrias o tempo total de hospitalização, bem como o escore de gravidade são elevados (CHANT et al, 2011), o que também foi observado no nosso estudo.

Embora a literatura mostre uma aparente falta de associação entre ITU e mortalidade, também não existe um consenso geral quanto a importância dessas infecções e seu potencial de evolução para o óbito, que é usualmente relatado como elevado por alguns estudos (ALVAREZ et al, 2003; TALAAT et al, 2010). Em países desenvolvidos algumas evidências são observadas, e alguns estudos mostram uma relação entre mortalidade e pacientes em uso de CVD, com frequência de mortalidade nesses entre 22,8%-31,1% (CLEC'H et al, 2007; LAUPLAND et al 2002; CHANTE et al, 2011). Esses estudos chamam atenção para essas taxas que não são baixas, demonstrando a gravidade desses pacientes (CHANTE et al, 2011).

No nosso estudo o índice de mortalidade geral foi elevado (38,8%), mas compatível com a presença de infecções de corrente sanguínea secundárias 95/363 (26,1%) resultantes do estado grave dos pacientes e internação prolongada. Os pacientes da coorte eram graves, evidenciado pela presença de altos escores de doenças agudas e crônicas; como também em sua maioria apresentaram evolução para sepse ou choque séptico. Alguns autores mostram que pacientes internados na UTI com infecção urinária podem evoluir para um quadro mais grave, a infecção de corrente sanguínea, sendo importante o início rápido da terapia antimicrobiana apropriada (TALESCHIAN-TABRIZI et al, 2015, MOTA e OLIVEIRA, 2019). Vale destacar que as ITUs sozinhas causam baixa mortalidade e custo unitário, no entanto, como mencionado, são as mais frequentes quando comparadas a outras infecções como as respiratórias e cirúrgicas (SALOMÃO et a, 2008; OLIVEIRA et al, 2010).

Ademais, a associação de ITU-AC e ICS em pacientes críticos em estudos de natureza epidemiológica é ainda pouco explorada, e a maioria dos trabalhos não relatam a taxa de pacientes com urinocultura positiva com infecção de corrente sanguíneas em UTIs (VAN DER KOOI et al, 2007; BURTON et al, 2011; AUBRON et al, 2015). Estudos relatam que aproximadamente 4% dos pacientes evoluem para sepse secundária à infecção de trato urinário, e há uma taxa de mortalidade estimada em até 30% nesses pacientes (TENKE et al, 2017; TALESCHIAN-TABRIZI et al, 2015, MOTA et al, 2018). Os nossos achados revelaram que 11,5% das bacteremias e candidemia tem o trato urinário como possível origem das infecções, pois apresentaram o mesmo microrganismo em ambos os sítios. Entretanto, mais estudos são necessários para que essa relação seja comprovada, entre eles estudos moleculares.

Estudos recentes mostram que essas infecções são altamente evitáveis, através da implementação de estratégias múltiplas na prevenção dessas infecções em UTIs (ROSENTHAL et al, 2012a; ROSENTHAL et al, 2012b; KANJ et al, 2012; LEBLEBICIOGLU et al, 2012). Essas abordagens preventivas incluem um conjunto específico de estratégias que consistem na prevenção, educação e vigilância dos resultados do desempenho dessas práticas preventivas. Esses programas demonstraram redução nas taxas de ITU-AC, com essas estratégias preventivas associadas à melhoria da higiene das mãos (PARIDA E MISHRA, 2013). Segundo ANVISA (2013) as principais estratégias para prevenção de ITU são limitar o uso de cateter urinário e, quando houver indicação, a diminuição do seu tempo de uso, além de higienização

adequada das mãos antes e após a inserção do cateter urinário, com técnica asséptica correta. Isso demonstra que é fundamental que os profissionais de Enfermagem tenham conhecimento que lhes dê segurança em relação ao manuseio de pacientes com cateterismo vesical, aliado as estratégias da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar dos hospitais que devem definir, divulgar e monitorar o uso apropriado do cateter urinário (ANVISA, 2013). Assim, há necessidade contínua de promover melhorias sustentadas em boas práticas preventivas, que podem levar a uma redução no risco de ITU-AC e suas consequências adversas, especialmente em países com recursos limitados.

Entre as várias recomendações colocadas, referências apontam que a educação da equipe de saúde pode ser uma das medidas mais importantes e impactantes para controlar o desenvolvimento de ITU a partir do uso de cateteres vesicais (ANVISA, 2013; PARIDA E MISHRA, 2013), sendo imprescindível também favorecer condições adequadas para realização correta do procedimento.

6. CONCLUSÕES

Esse estudo demonstrou que embora os pacientes da coorte fossem relativamente jovens, eles apresentaram na sua maioria fatores de risco intrínsecos expressivos, destacando-se a presença de escore de doença clínica aguda, frequência de sepse e choque séptico elevados, resultando em tempo de internação prolongado. Bem como uso intenso de procedimentos invasivos. Adicionalmente, os resultados obtidos permitiram as seguintes conclusões:

- Em sua maioria (90,9%) as ITUs foram associadas ao uso do cateter vesical.
- Cerca da metade das infecções foram devido a BGN, seguido de fungos do Gênero *Candida* sp., com destaque para as espécies de *E. coli* e *Candida albicans*, respectivamente.
- Cerca da metade (43,6%) dos BGN foram multirresistentes; evidenciando a importância do trato urinário como reservatório de microrganismos desse fenótipo.
- Houve consumo elevado de antimicrobianos nos anos estudados, principalmente de cefalosporinas e carbapênemicos.
- Polimixina B e meropenem foram correlacionados positivamente com as infecções por microrganismos multirresistentes.
- Mortalidade elevada associada a fatores de risco intrínsecos aos pacientes, e correspondente com as infecções de corrente sanguínea.
- A associação entre ITUs e ICS foi baixa, mas importante, com 11,5% das ICS com provável foco urinário.
- As infecções de etiologia fúngica foram associadas a pior prognóstico.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA- ANVISA. Boletim Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde nº16: Avaliação dos indicadores nacionais das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) e Resistência microbiana, 2016.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. Medidas de Prevenção de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Critérios Diagnósticos de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde, Brasil 2013.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Critérios Diagnósticos das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde. NOTA TÉCNICA GVIMS/GGTES Nº 03/2019. Brasília, 31 de janeiro de 2019.

ALLEGRANZI, B. et al. Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. *Lancet*, v. 15, n. 377: p. 228–41, jan. 2011. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61458-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61458-4)

APPELGREN, P. et al. Risk factors for nosocomial intensive care infection: A long-term prospective analysis. *Acta Anaesthesiol Scand*, v. 45, n. 6, p. 710-719. jul. 2001. [doi:10.1034/j.1399-6576.2001.045006710.x](https://doi.org/10.1034/j.1399-6576.2001.045006710.x)

ALVAREZ, L.F.P. et al: *Enterococcal Infections in Critically Ill Patients Admitted to ICU*. *Med Clin (Barc)*, v. 121, n. 121, p. 281–286, set. 2003 [https://doi.org/10.1016/S0025-7753\(03\)73919-0](https://doi.org/10.1016/S0025-7753(03)73919-0)

ARAÚJO, B. et al. Hypervirulence and biofilm production in KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* CG258 isolated in Brazil, *J. Med. Microbiol.* v. 67, n. 4, p. 523-528, abri. 2018. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000711>

AUBRON, C. et al. The epidemiology of bacteriuria and candiduria in critically ill patients. *Epidemiol Infect*. v. 62, n. 3, p. 143-653, fev. 2015. [doi: 10.1017/S0950268814000934](https://doi.org/10.1017/S0950268814000934).

AHMED, S.S. et al. Uropathogens and their antimicrobial resistance patterns: Relationship with urinary tract infections. *Int J Health Sci*; v. 13, n. 2, p. 48-55, mar. 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30983946>

BAGSHAW, S.M.; LAUPLAND, K. B. Epidemiology of intensive care unit-acquired urinary tract infections. Epidemiology of intensive care unit-acquired urinary tract infections. *Curr Opin Infect Dis*, v. 19, n. 1, p. 67–71, fev. 2006 <https://doi.org/10.1097/01.qco.0000200292.37909.e0>

BELYAYEVA, M.; JEONG, M.J. Jeong. Acute Pyelonephritis. **Last Update:** In; StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519537/>. Acesso em: 28 de nov. 2019.

BLOT, S. et al. Influence of matching for exposure time on estimates of attributable mortality caused by nosocomial bacteremia in critically ill patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*, v. 26, n. 4, p. 352-6, mar. 2005. <https://doi.org/10.1086/502551>

BRAGA, I.A. et al. Multi-Hospital Point Prevalence Study of Healthcare-Associated Infections in 28 Adult Intensive Care Units in Brazil *J Hosp Infect*, v. 99, n. 31, mar. 2018. [10.1016/j.jhin.2018.03.003](https://doi.org/10.1016/j.jhin.2018.03.003)

BRYAN, C.S.; REYNOLDS, K.L. Hospital acquired bacteraemic urinary tract infection: epidemiology and outcome. *J Urol*, v. 132, n. 3, p. 494-498, set. 1984. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)49707-2](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)49707-2)

BURTON, D.C; et al. Trends in catheter-associated urinary tract infections in adult intensive care units-United States, 1990-2007. **Infect Control Hosp Epidemiol**, v. 32, n. 8, p. 748-56, ago. 2011. <https://doi.org/10.1086/660872>

CAMPOS, P.A. et al. Multidrug Resistance Related to Biofilm Formation in *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* Clinical Strains from Different Pulsotypes. **Curr Microbiol**, v.72, n. 5, p. 617-27, maio. 2016. [doi: 10.1007/s00284-016-0996-x](https://doi.org/10.1007/s00284-016-0996-x). [Epub 2016 Feb 4.](#) [PMID: 26846651](#).

CAMPOS, C.C. incidênciade infecção do trato urinário relacionada ao cateterismo vesical de demora: um estudo de coorte. **Rev Min Enferm**, v. 20, n. 20, p. 1-7, out. 2016. [DOI: 10.5935/1415-2762.20160043](https://doi.org/10.5935/1415-2762.20160043)

CORRÊA, E.F.; MONTALVÃO, E.R. Infecção do Trato Urinário em Geriatria. **OJS**, v. 37, n. 4, p. 625-635, jul. 2010. <http://dx.doi.org/10.18224/est.v37i4.1831>

COLOMBO, A.L. et al. Epidemiology of Candidemia in Brazil: a Nationwide Sentinel Surveillance of Candidemia in Eleven Medical Centers. **J. Clin. Microbiol.**, v. 44, n. 8, p. 2816-2823, ago. 2006. [DOI: 10.1128/JCM.00773-06](https://doi.org/10.1128/JCM.00773-06)

CDC. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. Disponível em: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf> . Acesso em: 6 de jun. 2020

CHANT, C. et al. Relationship of catheter-associated urinary tract infection to mortality and length of stay in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis of observational studies. **Crit Care Med**, v. 39, n. 5, p. 1167-73, maio 2011
<https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31820a8581>

CHARLSON, M.E.; POMPEI, P.; ALES, K.L.; MACKENZIE, C.R. A new Method of Classifying Prognostic Comorbidity in longitudinal Studies: Development and validation. **J Chronic Dis**, v. 40, n. 5, p. 373-383, maio 1987. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8)

CHAO, Q.I. et al. Changing prevalence of *Escherichia coli* with CTX-M-type extended-spectrum beta-lactamases in outpatient urinary *E. coli* between 2003 and 2008. **Diagn Microbiol Infect Dis.**; v. 67, n. 1, p. 87-91, maio 2010.
<https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2009.12.011>

CHENOWETH, C.E.; GOULD, C.V.; SAINT, S. Diagnosis, management, and prevention of catheter associated urinary tract infections. **Infect Dis Clin North Am**, v.28, n.1, p.105-19. mar 2014. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2013.09.002>

CLEC'H, C. et al. Does catheter-associated urinary tract infection increase mortality in critically ill patients, **Infect Control Hosp Epidemiol**, v. 28, n.12, p. 1367–1373, dez. 2007.
<https://doi.org/10.1086/523279>

CHORELL, E. et al. Mapping pilicide anti-virulence effect in *Escherichia coli*, a comprehensive structure-activity study. **Bioorg Med Chem**, v. 20, n. 9, p. 3128–3142, fev. 2012.
<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.01.048>

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI). Quality management sydtem: qualifying, selecteing, and evaluating a referral laboratory; approved guideline-2nd ed., document QMS05-A2 Wayse; 2012.

CURCIO, D. J. et al. Antibiotic prescription in intensive care units in Latin America. **Rev Argent Microbiol**. Buenos Aires, v. 43, n. 3, p. 203-211, jul. 2011. <https://doi.org/10.1590/S0325-75412011000300007>

DANTAS, R.C.C. et al. Molecular epidemiological survey of bacteremia by multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa*: the relevance of intrinsic resistance mechanisms. **PLOS ONE**, v. 12, n. 5, p.0176-774, maio 2017. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176774>

DIGIOVINE, B. et al. The attributable mortality and costs of primary nosocomial bloodstream infections in the intensive care unit. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 160, n. 3, p. 976-981, ago. 1998. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.3.9808145>

DING, R. et al. The Epidemiology of Symptomatic Catheter-associated Urinary Tract Infections in the Intensive Care Unit: A 4-year Single Center Retrospective Study. **Urol J.**, v. 16, n. 03, abri. 2018. <https://10.1111/j.1439-0310.1987.tb00246.x>

DIAS, V.L. Infecções de corrente sanguínea por bacilos Gram-negativos multirresistentes em UTI de adultos mista de um Hospital terciário de ensino no Brasil. Dissertação (Mestrado em Imunologia e Parasitologia Aplicadas). Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia-MG, p. 60. 2019. <http://dx.doi.org/10.14393/ufu.di.2019.2221>

DUDECK, M.A. et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) report, data summary for 2009, device-associated module. **Am J Infect Control**, v. 39, n. 5, p. 349–67, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2011.04.011>

FERREIRA, M.L. et al. Genomic features of a clinical ESBL-producing and colistin-resistant hypermucoviscous *K. quasipneumoniae* subsp. *similipneumoniae* from Brazil. **Braz J Infect Dis**, v. 23, n. 3, p. 207-209, set. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2019.05.003>

FERNADES, G.F. S.; CHIN, C.M.; SANTOS, J.L.D. Advances in Drug Discovery of New Antitubercular Multidrug-Resistant Compounds. **Pharmaceuticals (basel)**, v. 10, n. 2, p. 51, jun. 2017. <https://doi.org/10.3390/ph10020051>

FILIPPINI M.; MASIERO, G.; MOSCHETTI, K. Socioeconomic determinants of regional differences in outpatient antibiotic consumption: Evidence from Switzerland, **Health Policy**, v. 22; n. 78, p. 77–92, ago. 2006. <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2005.09.009>

FLORES-MIRELES, A.L. et al. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. **Nat Rev Microbiol**, v. 13, n. 5, p. 269–284, maio 2015. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3432>

FORTALEZA, C.M.C.B et al. Multistate survey of healthcare-associated infections in acute care hospitals in Brazil. **J Hosp Infect**. v. 96, n. 2, p. 139-144, jun. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2017.03.024>

FORTIN, E. et al. Healthcare-Associated Bloodstream Infections Secondary to a Urinary Focus The Québec Provincial Surveillance Results. **Infect Control Hosp. Epidemiol.**, v. 33, n. 5, p. 456-462, maio 2012. <https://doi.org/10.1086/665323>

FOXMAN, B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. **Infect Dis Clin North Am.**; v. 28, n. 1, p. 1–13, mar. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2013.09.003>

FRIEDMAN, C. et al. Requirements for infrastructure and essential activities of infection control and epidemiology in hospitals: a consensus panel report. Society for Healthcare Epidemiology of America. **Infect Control Hosp Epidemiol**, v. 20, n. 10, p. 695-705, out. 1999. [doi:10.1086/501569](https://doi.org/10.1086/501569)

FUGA, B. et al. Molecular Detection of Class 1 Integron-Associated Gene Cassettes in KPC-2-Producing *Klebsiella pneumoniae* Clones by Whole-Genome Sequencing **Microbial Drug Resistance**, v. 25, n. 8, p. 1127-1131, out. 2019. <http://doi.org/10.1089/mdr.2018.0437>

GAGLIARDI, E.D.B; FERNANDES, A.T.; CAVALCANTE, N.J.F. Infecção do trato urinário. In: Fernandes AT, Fernandes MOV, Ribeiro Filho, N. **Infecção Hospitalar e suas Interfaces na Área de Saúde**. São Paulo (SP): Sarvier; p.459-475, 2000.

GARNER, J.S. et al. CDC definitions for nosocomial infections, v. 16, n. 3, p. 128–140, jun. 1988. [https://doi.org/10.1016/0196-6553\(88\)90053-3](https://doi.org/10.1016/0196-6553(88)90053-3)

GARIBALDI, R.A. et al. Factors predisposing to bacteriuria during indwelling urethral catheterization. **N Engl J Med**, v. 291, n. 5, p. 215–219, jul. 1974. <https://doi.org/10.1056/NEJM197408012910501>

GARIBALDI, R.A. et al. An evaluation of daily bacteriologic monitoring to identify preventable episodes of catheter-associated urinary tract infection. **Infect Control**, v. 3, n. 6, p. 466-70, dez. 1982. <https://doi.org/10.1017/S0195941700056599>

GARIBALDI, R.A. et al. Meatal colonization and catheter-associated bacteriuria. **N Engl J Med**, v. 303, n. 6, p. 316-318, ago. 1980. <https://doi.org/10.1056/NEJM198008073030605>

GARNER, J.S.; FAVERO, M.S. CDC Guideline for Handwashing and Hospital Environmental Control. **Infect Control**, v. 7, n. 4, p. 231-243, abr. 1986. [doi:10.1017/s0195941700084022GAYNES](https://doi.org/10.1017/s0195941700084022GAYNES)

GIANINO, M.M. et al. Predictors and trajectories of antibiotic consumption in 22 EU countries: Findings from a time series analysis (2000–2014). **PLoS ONE**, v. 13, n. 6, p. 0199-436, jun 2018. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199436>.

GOULD, C.V. et al. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for Prevention of Catheter-Associated Urinary Tract Infections. US: Centers for Disease Control and Prevention, 2017. Disponível em: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/cauti/>. Acesso em: 2 de fev. de 2019.

GONTIJO FILHO, P.P. et al. Spread of Multidrug-resistant microorganisms: a global threat and critical healthcare problem. **R Epidemiol Control Infec**, v. 6, n. 3, p. 145-146, jul. 2016. <http://dx.doi.org/10.17058/reci.v6i3.7062>

GONCALVES, I.R. et al. Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: association with virulence genes and biofilm formation. **Braz. J. Microbiol.**, v. 48, p. 211-217, jun. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.bjm.2016.11.004>.

HANNAN, T.J. et al. Host-pathogen checkpoints and population bottlenecks in persistent and intracellular uropathogenic *Escherichia coli* bladder infection. **FEMS Microbiol Rev**, v. 36, n. 3, p. 616–648, maio 2012. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2012.00339.x>

HIDRON, A.I. et al. NHSN annual update: Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: Annual summary of data reported to the national healthcare safety network at the centers for disease control and prevention, 2006-2007. **Infect Control Hosp Epidemiol**, v. 29, n.11, p. 996-1011, fev. 2008. <https://doi.org/10.1086/591861>

HEILBERG, I. P.; SCHOR, N. Abordagem diagnóstica e terapêutica na infecção do trato urinário: ITU. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 49, n. 1, p. 109-116, 2003. <https://doi.org/10.1590/S0104-42302003000100043>.

HOOTON, T.M. Uncomplicated urinary tract infection. **N Engl J Med.**; v. 366, p. 1028–1037, mar. 2012. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1104429>.

HORAN, T.C.; ANDRUS, M.; DUDECK, M.A. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. **Am J Infect Control**, v. 36, n. 5, p. 309–332, jun. 2008. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2008.03.002>

HSIAO, C. et al. Risk Factors for Development of Septic Shock in Patients with Urinary Tract Infection. **BioMed Res Int.**, v. 2015, n. 5, p. 1-7, ago. 2015.
<https://doi.org/10.1155/2015/717094>

JOHANSEN, T.E. et al. Critical review of current definitions of urinary tract infections and proposal of an EAU/ESIU classification system. **Int J Antimicrob Agents**, v. 38, n. 38, p. 64-70, dez. 2015. [doi:10.1016/j.ijantimicag.2011.09.009](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2011.09.009)

JOSEPH, N.M. et al. Relationship between Antimicrobial Consumption and the Incidence of Antimicrobial Resistance in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Isolates. **J Clin Diagn Res**; v.9, n. 2, p. 08-12, fev. 2015. [doi:10.7860/JCDR/2015/11029.5537](https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/11029.5537)

KANJ, S.S. et al. Impact of a multidimensional infection control approach on catheter-associated urinary tract infection rates in an adult intensive care unit in Lebanon: International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) findings. **Int J Infect Dis**, v. 17, n. 9, p. 686–90, set. 2013. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2013.01.020>

KARDOS, N. Overuse of Antibiotics and Antibiotic Resistance in Medical Applications Featuring Carbapenemase Resistant Enterobacteriaceae (CRE). **SOJ Microbiol Infect Dis** v. 5, n. 5, p.1-21, nov. 2017 [doi: 10.15226/sojmid/5/5/00183](https://doi.org/10.15226/sojmid/5/5/00183)

KARAM, G. Antibiotic strategies in the era of multidrug resistance. **Crit Care**, v. 20, n. 1, p. 136, jun. 2016. [doi:10.1186/s13054-016-1320-7](https://doi.org/10.1186/s13054-016-1320-7)

KAUFFMAN, C.A. et al. Prospective multicenter surveillance study of funguria in hospitalized patients. **Clin Infect Dis**, v. 30, n. 1, p. 14–8, jan. 2000. <https://doi.org/10.1086/313583>

KAUFFMAN, C.A. Candiduria. **Clin Infect Dis**, v. 41, n. 6, p. 371-376, set. 2005
[doi:10.1086/430918](https://doi.org/10.1086/430918)

KOLLEF, M.H. et al. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. **Chest**, v.115, n. 2, p. 462–74, fev. 1999.
<https://doi.org/10.1378/chest.115.2.462>

KOLLEF, M.H.; FRASER, V.J. Antibiotic resistance in the intensive care unit. **Ann Intern Med.**, v. 134, n.4, p. 298-314, fev. 2001. [doi: 10.7326/0003-4819-134-4-200102200-00014.](https://doi.org/10.7326/0003-4819-134-4-200102200-00014)

KOLLEF, E.K. et al. Predictors of 30-day mortality and hospital costs in patients with ventilator-associated pneumonia attributed to potentially antibiotic-resistant gram-negative bacteria. **Chest**, v. 134, n. 2, p. 281-287, ago. 2008. <https://doi.org/10.1378/chest.08-1116>

KOSTAKIOTI, M.; HULTGREN, S.J.; HADJIFRANGISKOU, M. Molecular blueprint of uropathogenic *Escherichia coli* virulence provides clues toward the development of anti-virulence therapeutics. **Virulence**, v.15, n. 3, p. 592–594, nov. 2012.
<https://doi.org/10.4161/viru.22364>

KRIEGER, J.N; KAISER, D.L; WENZEL, R.P. Urinary tract etiology of bloodstream infections in hospitalized patients. **J Infect Dis**, v. 148, n. 1, p. 57-62, jul. 1983.
<https://doi.org/10.1093/infdis/148.1.57>

KRIEGER, J.N.; KAISER, D.L.; WENZEL, R.P. Nosocomial urinary tract infections: secular trends, treatment and economics in a university hospital. **J Urol**, v. 130, n.1, p. 102-106, jul. 1983. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)50980-5](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)50980-5)

KLEVENS, R.M. AL. Estimating health care-associated infections and deaths in U.S. hospitals, 2002. **Public Health Rep.**, v. 122, n. 2, p. 160-166. mar. 2007.
<https://doi.org/10.1177/003335490712200205>

- LAUPLAND, K.B. et al. Incidence and risk factors for acquiring nosocomial urinary tract infection in the critically ill. **J Crit Care**, v. 17, n. 1, p. 50-57, mar. 2002. <https://doi.org/10.1053/jcrc.2002.33029>
- LAUPLAND, K.B. et al. Intensive care unit-acquired urinary tract in a regional critical care System. **Crit Care**, v. 9, n. 2, p. 60–65, abri. 2005. <https://doi.org/10.1186/cc3020>
- LEBLEBICIOGLU, H. et al. Impact of a multidimensional infection control approach on catheter-associated urinary tract infection rates in adult intensive care units in 10 cities of Turkey: International Nosocomial Infection Control Consortium findings (INICC). **Am J Infect Control**, v. 41, n. 10, p. 885-91, abri. 2013. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2013.01.028>
- LEE, E.K. et al. Risk factors associated with urinary tract infections in intensive care patients. Infection. **Disease & Health**, v. 21, n. 2, p. 62–66, jun. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.idh.2016.03.004>
- LEEKHA, S.; TERRELL, C.L.; EDSON, R.S. General principles of antimicrobials therapy. **Mayo Clin Proc.**, v. 86, n. 2, p.156–167, fev. 2011. <https://doi.org/10.4065/mcp.2010.0639>
- LEONE, M. et al. Risk factors of nosocomial catheter-associated urinary tract infection in a polyvalent intensive care unit. **Intensive Care Med**, v. 29, n. 7, p. 1077–1080, jul. 2003. <https://doi.org/10.1007/s00134-003-1767-2>.
- LEONE, M. et al. Catheter-associated urinary tract infections in intensive care units. **Microbes Infect.**, v. 6, n. 11, p. 1026-32, set. 2004. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2004.05.016>
- LEVISON, M.E.; KAYE, D. Treatment of complicated urinary tract infections with an emphasis on drug-resistant Gram-negative uropathogens. **Curr Infect Dis Rep**, v.15, p. 109–115, fev. 2013. <https://doi.org/10.1007/s11908-013-0315-7>
- LELIGDOWICZ, A. et al. Association between source of infection and hospital mortality in patients who have septic shock. **Am J Respir Crit Care Med.**, v. 189, n. 10, p. 1204-1213, maio 2014. [doi:10.1164/rccm.201310-1875OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201310-1875OC)
- LEWIS, S.S. et al. Comparison of non-intensive care unit (ICU) versus ICU rates of catheter-associated urinary tract infection in community hospitals. **Infect Control Hosp Epidemiol.**, v. 34, n. 7, p. 44-7, jul. 2013. <https://doi.org/10.1086/671000>
- LICHENBERGER, P.; HOOTON, T.M. Complicated urinary tract infections. **Curr Infect Dis Rep.**, v. 10, p. 499–504, nov. 2008. <https://doi.org/10.1007/s11908-008-0081-0>
- LINHARES, I. et al. Frequency and antimicrobial resistance patterns of bacteria implicated in community urinary tract infections: a ten-year surveillance study (2000–2009). **BMC Infectious Diseases**, v. 13, n. 19, p. 131-9, jan. 2013. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-19>
- LIVERMORE, D.M; PEARSON, A. Antibiotic resistance: location, location, location. **Clin Microbiol Infect.**, v. 13, n. 2, p. 7-16, jun. 2007. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2007.01724.x>
- LO, E. et al. Strategies to prevent catheter-associated urinary tract infections in acute care hospitals: 2014 update. **Infect Control Hosp Epidemiol.**, v. 35, p. 464–479, maio 2014. <https://doi.org/10.1086/675718>
- LUYT, C.E. et al. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. **Crit Care**, v. 18, n. 5, p. 480, ago. 2014. [doi:10.1186/s13054-014-0480-6](https://doi.org/10.1186/s13054-014-0480-6)
- MAGIORAKOS, et al. Multidrug-resistant, Extensively Drug-Resistant and Pandrug-Resistant Bacteria: An International Expert Proposal for Interim Standard Definitions for Acquired Resistance. **Clin Microbiologia infect**, v. 18, n. 3, mar. 2012. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>

MAGLIANO, E. et al. Gender and age-dependent etiology of community-acquired urinary tract infections. *Sci. World J.*, v. 2012, p. 6, abri. 2012. <https://doi.org/10.1100/2012/349597>

MAKI, D. G.; TAMBYAN, P. A. Engineering Out the Risk for Infection with Urinary Catheters. *Emerg Infect Dis*, v. 7, n. 2, p. 324-347, mar. 2001. <https://doi.org/10.3201/eid0702.010240>

MARCUS, N. et al. Community-acquired *Pseudomonas aeruginosa* urinary tract infections in children hospitalized in a tertiary center: relative frequency, risk factors, antimicrobial resistance and treatment. *Infection*; v. 36, n. 5, p. 421–426, set. 2008. <https://doi.org/10.1007/s15010-008-7328-4>

MATUZ, M. et al. Regional variations in community consumption of antibiotics in Hungary, 1996–2003. *Br J Clin Pharmacol*, v. 61, n. 1, p. 96–100, jan. 2006. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2005.02525.x> PMID: 16390356

MENEZES, R.L. et al. Longitudinal study of multidimensional aspects of the health of institutionalized elderly. *Rev Bras Geriatr Gerontol*, v.14, n. 3, p. 485-96, jan. 2011. <https://doi.org/10.1590/S1809-98232011000300009>

MCCUSKER, M.E.; PÉRISSÉ, A.R.S; ROGHMANN, M.C. Severity-of-illness markers as predictors of nosocomial infection in adult intensive care unit patients. *Am J Infect Control*, v. 30, n. 3, p. 139-44, mai. 2002. <https://doi.org/10.1067/mic.2002.121662>

MORAES, E.M. et al. Principais Síndromes Geriátricas. *Rev Med MG*, v. 20, n. 1, p. 54-66, out. 2010. Disponível em: <http://www.rmmg.org/artigo/detalhes/383>. Acesso em: 8 de set. 2020.

MOTA, E.C.; OLIVEIRA, A.C. Prevention of catheter-associated urinary tract infection: what is the gap in clinical practice. *Texto contexto-enferm*. v. 28, p. 1-12, maio 2019. <https://doi.org/10.1590/1980-265x-tce-2018-0050>

MOROSINI, M.I.; CANTÓN, R. Changes in bacterial hospital epidemiology. *Rev Esp Quimioter*, v. 31, n.1, p. 23-26, set. 2018.

MOREIRA, J. et al. A population-based survey of lower urinary tract symptoms (LUTS) and symptom-specific bother: results from the Brazilian LUTS epidemiology study (BLUES). *World J Urol*, v. 31, n. 6, p. 1451-1458, mar. 2013. [10.1007/s00345-013-1057-8](https://doi.org/10.1007/s00345-013-1057-8)

NAJAR, M.S.; SALDANHA, C.L.; BANDAY, K.A. Approach to urinary tract infections. *Indian J Nephrol*, v.19, n.19, p.129-39, jan. 2009. [10.4103/0971-4065.59333](https://doi.org/10.4103/0971-4065.59333)

NOGUEIRA M. S, MARVULO M.M.L. Cateterismo Uretral: algumas complicações decorrentes desta prática. *Nursing*, São Paulo, v. 4, n. 36, p.17-19, mai. 2001.

NOGUEIRA, L.S. et al. Características clínicas e gravidade de pacientes internados em UTIs públicas e privadas. *Texto contexto-enferm*, v. 21, n. 1, p. 59-67, mar. 2012. <https://doi.org/10.1590/S0104-07072012000100007>.

NNIS, NATIONAL NOSOCOMIAL INFECTIONS SURVEILLANCE System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am. J. Infect. Control*, v. 32, p. 470-485, out. 2004. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2004.10.001>

OLIVEIRA, A.C.; KOVNER, C.T.; SILVA, R.S. Nosocomial Infection in an Intensive Care Unit in a Brazilian University Hospital. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*, v. 18, n. 2, p. 233-239, mar. 2010. <https://doi.org/10.1590/S0104-11692010000200014>.

OLIVEIRA, A.C.; GAMA, C.S.; PAULA, A.O. Multimodal strategy to improve the adherence to hand hygiene and self-assessment of the institution for the promotion and practice of hand hygiene. *J Public Health*, v. 40, v. 1, p. 163-8, fev. 2018. [doi: 10.1093/pubmed/fdx035](https://doi.org/10.1093/pubmed/fdx035)

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Indicadores de saúde: Elementos Conceituais e Práticos (Capítulo 2). Disponível em:
https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=14402:health-indicators-conceptual-and-operational-considerations-section-2&Itemid=0&lang=pt. Acesso em: 09 de nov. 2019

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE/ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Infecção Hospitalar [desinfecção das Mãos]. Disponível em:
<https://brasil.campusvirtualsp.org/taxonomy/term/18611>. Acesso em: 28 de nov. 2019

PADOVEZE, M.C.; FORTALEZA, C.M.C. Healthcare-associated infections: challenges to public health in Brazil. **Rev. Saúde Pública**, v. 48, n. 6, p. 995-1001, out. 2014.
<https://doi.org/10.1590/S0034-8910.2014048004825>

PARIDA, S., MISHRA, S.K., Urinary tract infections in the critical care unit: A brief review. **Crit Care Med**, v. 17, n. 6, p. 370-4, nov. 2013. doi: [10.4103/0972-5229.123451](https://doi.org/10.4103/0972-5229.123451)

PAUL, N. Factors associated with candiduria and related mortality. **J Infect.**; v. 55, n. 5, p. 450-5, nov. 2007. <https://doi.org/10.4103/0972-5229.123451>

PEREIRA, J.Q.; SILVA, M. T.; GALVÃO, TF. Use of antibiotics by adults: a population-based cross-sectional study. **Sao Paulo Med. J.**, v. 136, n. 5, p. 407-413, ago. 2018.
<https://doi.org/10.1590/1516-3180.2018.0168060818>

PLATT, R. et al. Risk factors for nosocomial urinary tract infections. **Am J Epidemiol**, v. 124, n. 6, p. 977–985, dez. 1986. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a114487>

PRESS, M.J.; METLAY, P.M. Catheter-Associated Urinary Tract Infection: Does Changing the Definition Change Quality. **Infect Control Hosp Epidemiol.**; v. 34, n. 3, p. 313–315, mar. 2013. <https://doi.org/10.1086/669525>

RICHARDS, M.J. Et al. Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States. **Crit. Care Med.**, v. 21, n. 8, p. 510–515, ago. 2000.
<https://doi.org/10.1086/501795>

ROSSI, I. et al. Incidence of infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. **Am J Infect Control**. v.47, n. 12, p. 1431-1435, ago. 2019. doi: [10.1016/j.ajic.2019.07.009](https://doi.org/10.1016/j.ajic.2019.07.009)

ROYER, S. et al. Molecular characterization and clonal dynamics of nosocomial blaOXA-23 producing XDR *Acinetobacter baumannii*. **PLoS One**, v. 11, p. 1-14, jun. 2018.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198643>

ROSENTHAL, V.D. et al. Time-dependent analysis of length of stay and mortality due to urinary tract infections in ten developing countries: INICC findings. **J Infect**, v. 62, n. 2, p. 136-41, fev. 2010. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2010.12.004>

ROSENTHAL, V.D. et al. Time-dependent analysis of extra length of stay and mortality due to ventilator-associated pneumonia in intensive-care units of ten limited-resources countries: findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC). **Epidemiol Infect**, v.139, n.11, p. 1757-1763, fev. 2011. <https://doi.org/10.1017/S0950268811000094>

ROSENTHAL^a, V.D. et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 36 countries, for 2004–2009. **Am J Infect Control**; v.40, n. 5, p. 396–407, jun. 2012. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2011.05.020>

ROSENTHAL^b, V.D. et al. Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC), Part I: Effectiveness of a multidimensional infection control approach on catheter-associated urinary tract infection rates in pediatric intensive care units of 6 developing

countries. **Infect. Control Hosp. Epidemiol.**, v. 33, n. 7, p. 696–703, jul. 2012.
<https://doi.org/10.1086/666341>

ROSETHAL, V.D. et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 43 countries for 2007-2012. Device-associated module. **Am J Infect Control**, v. 42, n. 9, p. 942-56, set. 2014. <DOI: 10.1016/j.ajic.2014.05.029>

ROSSER, C. J.; BARE, R.L.; MEREDITH, J.W. Urinary tract infections in the critically ill patient with a urinary catheter. **Am J Surg**, v. 177, n. 4, p. 287–290, abr. 1999.
[https://doi.org/10.1016/S0002-9610\(99\)00048-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9610(99)00048-3)

RUBENS, C.S. et al. Clonal Composition of *Escherichia coli* Causing Community-Acquired Urinary Tract Infections in the State of Rio de Janeiro, Brazil. **Microb drug resis**, v. 15, n. 4, p. 303-308, out. 2009. <https://doi.org/10.1089/mdr.2009.0067>

SABIH, A.; LESLIE, S.W. Complicated Urinary Tract Infections. [Atualizado em 1 de junho de 2020]. In: StatPearls [Internet]. Ilha do Tesouro (FL). Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK436013/>. Acesso em: 7 de jun. 2020.

SAINT, S. et al. Are physicians aware of which of their patients have indwelling urinary catheter. **Am J Med**, v.109, n. 6, p. 476-480, out. 2000. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(00\)00531-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(00)00531-3)

SAINT, S. et al. A program to prevent catheter-associated urinary tract infection in acute care. **N Engl J Med**; v. 374, n. 22, p. 2111-9, jun. 2016 <doi: 10.1056/NEJMoa1504906>

SALOMAO, R. et al. Device-associated infection rates in intensive care units of Brazilian hospitals: findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium. **Rev Panam Salud Publica**, v. 24, n. 3, p. 195–202, set. 2008. <10.1590/s1020-49892008000900006>

SCHAPPERT, S.M.; RECHTSTEINER, E.A. Ambulatory medical care utilization estimates for. **Vital Health Stat**, v. 13, n. 169, p. 1–38. abr. 2007. Disponível em:
https://www.cdc.gov/nchs/data/series/sr_13/sr13_169.pdf . Acesso em: 8 de jan. 2020.

SERRA-BURRIEL, M. et al. Impact of multi-drug resistant bacteria on economic and clinical outcomes of healthcare-associated infections in adults: Systematic review and meta-analysis. **PLOS ONE**, v. 15, n. 1, p. 1-14, jan. 2020. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227139>

STAMM, W.E.; NORRBY, S.R. Urinary tract infections: disease panorama and challenges. **J Infect Dis**, v. 183, n. 1, p. 1-4, mar. 2001 <doi:10.1086/318850>

SILVA, M.C.M.; SOUSA, R.M.C. Unidades de Terapia Intensiva do Município de São Paulo: diferenças entre pacientes dos núcleos regionais de saúde e dos hospitais governamentais e não governamentais. **Rev bras ter intensiva**, v. 13, n. 1, p. 6-14, mar. 2001.
<https://doi.org/10.1590/S0104-07072012000100007>

SOBEL, J.D. et al. Candida urinary tract infections—epidemiology. **Clin. Infect. Dis**, v. 52, n. 6, p. 433–436, abr. 2011. <https://doi.org/10.1093/cid/cir109>

STAMM, W.E. Catheter-assosiated urinary tract infections: epidemiology, pathogenesis and prevention. **Am J Med.**, v. 91, n. 2, p. 65-71, set. 1991. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(91\)90345-X](https://doi.org/10.1016/0002-9343(91)90345-X)

SYDNOR, E.R.M.; PERL T.M. Hospital Epidemiology and Infection Control in Acute-Care Settings. **Clin. Microbiol. Rev.**, v. 24, n. 1, p. 141–173, jan. 2011.
<https://doi.org/10.1128/CMR.00027-10>

TALAAT, M. et al. Surveillance of catheter-associated urinary tract infection in 4 intensive care units at Alexandria university hospitals in Egypt. **Am J Infect Control**, v. 38, n. 3, p. 222–228, abr. 2010. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2009.06.011>

TALESCHIAN-TABRIZI, N. et al. Compliance With Guideline Statements for Urethral Catheterization in an Iranian Teaching Hospital. **Int J Health Policy Manag.** v. 4, n. 12, p. 805-811, jul. 2015. <https://dx.doi.org/10.15171%2Fijhpm.2015.128>

TAMBYAH, P.A.; KNASINSKI, V., MAKI, D.G. The direct costs of nosocomial catheter-associated urinary tract infection in the era of managed care. **Infect Control Hosp Epidemiol.**, v. 23, n. 1, p. 27-31, jan. 2002. <https://doi.org/10.1086/501964>

TEDJA, R. et al. Catheter-associated urinary tract infections in intensive care unit patients. **Infect Control Hosp Epidemiol.**, v. 36, n. 11, p. 1330-1334, nov. 2015. <https://doi.org/10.1017/ice.2015.172>

TENKE, P. et al. Catheter-associated urinary tract infections. **Eur Urol Suppl.**, v. 16, n. 4, p. 138-43, abr. 2017. <https://dx.doi.org/10.1016/j.eursup.2016.10.001>.

TISSOT, E. et al. Cost-effectiveness of urinary dipsticks to screen asymptomatic catheter-associated urinary infections in an intensive care unit. **Intensive Care Med.**, v. 27, n. 12, p. 1842-1847, dez. 2001. <https://doi.org/10.1007/s00134-001-1134-0>

TOSI, M. et al. Multidrug resistant bacteria in critically ill patients: a step further antibiotic therapy. **J Emerg Crit Care Med.**, v. 2, n. 103, p. 1-9, dez. 2018. <http://dx.doi.org/10.21037/jecm.2018.11.08>

UMSCHEID, C.A. et al. Estimating the proportion of healthcare-associated infections that are reasonably preventable and the related mortality and costs. **Infect Control Hosp Epidemiol.**, v. 32, n. 2, p.101-114, fev. 2011. [doi:10.1086/657912](https://doi.org/10.1086/657912)

VASOO, S.; SINGH, K. Urinary Tract Infections due to Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae: Prevalence and Risk Factors in a Chicago Emergency Department, v. 2013, p.7, out. 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/258517>

VAN DER KOOI, T.I. et al. Incidence and risk factors of device-associated infections and associated mortality at the intensive care in the Dutch surveillance system. **Intensive Care Med.**, v. 33, n. 2, p. 271-278, fev. 2007. [doi: 10.1007/s00134-006-0464-3](https://doi.org/10.1007/s00134-006-0464-3)

VISCOLI, C. Bloodstream Infections: The peak of the iceberg. **Virulence**, v. 7, n. 3, p. 248–251, mar. 2016. <https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1152440>

WARREN, J.W. et al. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious diseases society of America (IDSA). **Clin Infect Dis**, v. 29, n. 4, p. 745–58, ago. 1999. <https://doi.org/10.1086/520427>

WARREN, J.W. et al. A prospective microbiologic study of bacteriuria in patients with chronic indwelling urinary catheters. **J Infect Dis.**, v. 155, n. 6, p. 1151-1158, jun. 1987. <https://doi.org/10.1093/infdis/155.6.1151>

WARREN, J.W. the catheter and urinary tract infection. **Med Clin North Am**, v. 75, n. 2, p. 481-93, mar. 1991. [https://doi.org/10.1016/S0025-7125\(16\)30465-5](https://doi.org/10.1016/S0025-7125(16)30465-5)

WARREN, J.W. Catheter-associated urinary tract infections. **Infect Dis Clin North Am**, v. 11, n. 3, p. 609-22, set. 1997. [https://doi.org/10.1016/S0891-5520\(05\)70376-7](https://doi.org/10.1016/S0891-5520(05)70376-7)

WEINBERGER, M. et al. Correlation between candiduria and departmental antibiotic use. **J Hosp Infect**, v. 53, n. 3, p. 183-6, mar. 2003. <https://doi.org/10.1053/jhin.2002.1354>

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Core components for infection prevention and control programmes: Report of the Second Meeting Informal Network on Infection Prevention and Control in Health Care. Geneva, Switzerland; 26-27 June 2008. Geneva: WHO; 2009. Disponível em: <https://www.who.int/gpsc/5may/tools/9789241597906/en/>. Acesso em: 05 de jul. 2019.

YANG, P. et al. Association between antibiotic consumption and the rate of carbapenem-resistant Gram-negative bacteria from China based on 153 tertiary hospitals data in 2014. **Antimicrob Resist Infect Control**, v.7, n. 137, p. 1-7, nov. 2018 [doi:10.1186/s13756-018-0430-1](https://doi.org/10.1186/s13756-018-0430-1).

YOKOE, D.S.; CLASSEN, D. Introduction: Improving patient safety through infection control: a new imperative for health. **Infectar. Controle Hosp. Epidemiol**, v. 29, n. 1, out. 2008. DOI: <https://doi.org/10.1086/591063>