



UNIVERSIDADE  
ESTADUAL DE LONDRINA

---

NAYANE LAINE PAGLIONE DIAS

**IMPACTO CLÍNICO E ECONÔMICO DA INFECÇÃO E  
RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA EM PACIENTES  
HOSPITALIZADOS**

---

Londrina  
2019

NAYANE LAINE PAGLIONE DIAS

**IMPACTO CLÍNICO E ECONÔMICO DA INFECÇÃO E  
RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA EM PACIENTES  
HOSPITALIZADOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade Estadual de Londrina (UEL), como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Enfermagem.

Orientador: Prof.<sup>a</sup>. Dr.<sup>a</sup>. Gilselena Kerbauy.

Londrina  
2019

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

P138 Paglione, Nayane Laine .  
Impacto clínico e econômico da infecção e resistência antimicrobiana em pacientes hospitalizados / Nayane Laine Paglione. - Londrina, 2019.  
53 f. : il.

Orientador: Gilselena Kerbauy.  
Trabalho de Conclusão Final (Mestrado Profissional em Enfermagem) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, 2019.  
Inclui bibliografia.

1. Impacto clínico e econômico da hospitalização de pacientes com resultado microbiológico positivo em hemoculturas - Tese. 2. Resistência antimicrobiana: aspectos clínicos e econômicos nos custos diretos de pacientes hospitalizados - Tese. I. Kerbauy, Gilselena . II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Enfermagem. III. Título.

CDU 616-083

**NAYANE LAINE PAGLIONE DIAS**

**IMPACTO CLÍNICO E ECONÔMICO DA INFECÇÃO E  
RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA EM PACIENTES  
HOSPITALIZADOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade Estadual de Londrina (UEL), como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Enfermagem.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Gilselena Kerbauy  
Universidade Estadual de Londrina-PR  
Orientadora

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria do Carmo Fernandez  
Lourenço Haddad  
Universidade Estadual de Londrina-PR

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Marcia Regina Eches Perugini  
Universidade Estadual de Londrina-PR

Londrina, 03 de dezembro de 2019.

## Dedicatória

Dedico este trabalho aos meus pais Luiz Eduardo Paglione e Shirley Laine Paglione por me concederem a oportunidade de estudar e assim poder seguir meus próprios passos. Pela educação e por terem me ensinado todos os valores que achavam importantes e que me tornaram a pessoa que sou hoje.

À Sidnei Dias Silva, meu esposo, pelo companheirismo, pela confiança e principalmente pelo incentivo aos estudos.

À minha irmã Natânia Laine Paglione Santos, meu cunhado Tiago Oliveira dos Santos e ao meu sobrinho e afilhado Davi Paglione Santos que mesmo distantes torcem pelo meu sucesso profissional.

Ao Meu sogro Genaro Pereira da Silva e a minha sogra Dilma Aparecida Dias pelo apoio, carinho e admiração dispensados a mim.

Dedico este trabalho a todos que, direta ou indiretamente, me incentivaram e compartilharam a emoção e a alegria de concluir mais uma etapa.

## Meus Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus, que me deu energia e saúde para concluir este trabalho.

Agradeço a minha orientadora Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Gilselena Kerbauy, pelo acolhimento, orientações e reflexões, sendo fundamentais para o meu crescimento profissional e pessoal ao longo de todo este percurso.

À Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Maria do Carmo Fernandez Lourenço Haddad e a Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Marcia Regina Eches Perugini por aceitarem o convite de participar da banca examinadora deste estudo.

A Instituição Santa Casa de Londrina, por me conceder a oportunidade de conciliar os estudos com o trabalho.

Agradeço à Universidade Estadual de Londrina pela qualidade da minha formação acadêmica.

*“Que os vossos esforços desafiem as  
impossibilidades, lembrai-vos de que as  
grandes coisas do homem foram  
conquistadas do que parecia  
impossível”.*

Charles Chaplin

PAGLIONE, Nayane Laine. **Impacto clínico e econômico da infecção e resistência antimicrobiana em pacientes hospitalizados**. 2019. 53 f. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2019.

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar os aspectos clínicos e econômicos da infecção e resistência antimicrobiana nos custos diretos de pacientes hospitalizados. **Método:** Tratou-se de um estudo retrospectivo, transversal com abordagem quantitativa, realizado em um hospital do sul do Brasil, terciário, de alta complexidade. Se propôs a analisar o impacto das infecções e resistência antimicrobiana nas variáveis clínicas e custos hospitalares. As variáveis foram acessadas dos prontuários eletrônicos de pacientes (idade  $\geq 14$  anos) que coletaram hemocultura e que permaneceram hospitalizados por período superior a 48 horas entre janeiro e dezembro de 2017. Foram considerados microrganismos resistentes bactérias: *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina, *Enterococcus* spp resistente à vancomicina, bactérias Gram-negativas resistentes a pelo menos um antimicrobiano das classes: carbapenêmicos, cefalosporinas, fluorquinolonas e aminoglicosídeos. Os dados foram extraídos do prontuário eletrônico e transportados para o programa Microsoft Excel® e posteriormente analisados por meio do programa SPSS® versão 20. A normalidade dos dados foi verificada por meio do teste de Shapiro-Wilk. O teste U de Mann-Whitney foi utilizado para comparação de variáveis contínuas com distribuição não normal. As variáveis categóricas foram comparadas com o teste Exato de Fisher. Para todos os testes o valor de  $p < 0,05$  foi considerado significativo. **Resultado:** A amostra do estudo foi composta por 1.164 pacientes que realizaram pelo menos uma hemocultura durante a hospitalização. Destes, 22,42% (261) apresentaram pelo menos uma amostra positiva. Dos 261 pacientes com hemoculturas positivas, 62,45% apresentaram o agente infeccioso resistente aos antimicrobianos em pelo menos uma hemocultura. A hemocultura positiva foi mais frequente em pacientes que permaneceram hospitalizados por mais de 15 dias ( $p < 0,001$ ), internados em unidade de terapia intensiva ( $p < 0,001$ ) e associada a mortalidade ( $p < 0,001$ ). As hemoculturas por microrganismos resistentes foram mais frequentes em pacientes internados em unidade de terapia intensiva ( $p = 0,0017$ ) e que permaneceram neste setor por mais de 15 dias ( $p < 0,001$ ). A hemocultura por microrganismo resistente aumentou em duas vezes as chances de mortalidade quando comparadas aos pacientes com hemocultura por microrganismo sensível ( $p = 0,0016$ ). Pacientes com hemocultura positiva e por microrganismos resistentes apresentaram maior custo direto (total e diário) na hospitalização ( $p < 0,001$ ), em comparação com pacientes com hemocultura negativa e com hemoculturas contendo microrganismos sensíveis. **Conclusão:** As hemoculturas positivas e com agentes etiológicos resistentes aos antimicrobianos estiveram associadas a desfechos negativos como período prolongado de hospitalização e mortalidade, bem como no aumento dos custos diretos da hospitalização.

**Palavras-chave:** farmacorresistência bacteriana múltipla; custos de cuidados de saúde; infecção hospitalar; hemocultura.



PAGLIONE, Nayane Laine. **Clinical and economic impact of infection and antimicrobial resistance in hospitalized patients.** 2019. 53p. Dissertation (Master in Nursing) - State University of Londrina, Londrina, 2019. Advisor:

## ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the clinical and economic aspects of infection and antimicrobial resistance in the direct costs of hospitalized patients. **Method:** Retrospective, cross-sectional study with a quantitative approach, carried out in a highly complex tertiary hospital in southern Brazil. It was proposed to analyze the impact of infections and antimicrobial resistance on clinical variables and hospital costs. The variables were accessed from the electronic medical records of patients (age  $\geq 14$  years) who had blood culture performed and who remained hospitalized for more than 48 hours between January and December 2017. Bacteria resistant were considered: *Staphylococcus aureus* resistant to oxacillin-resistant, *Enterococcus* spp resistant to vancomycin, Gram-negative bacteria resistant to at least one antimicrobial of the classes: carbapenems, cephalosporins, fluoroquinolones and aminoglycosides. The data were extracted from the electronic medical record, transported to the Microsoft Excel® program and analyzed using the SPSS® version 20 program. The normality of the data was verified using the Shapiro-Wilk test. The Mann-Whitney U test was used to compare continuous variables with non-normal distribution. Categorical variables were compared with Fisher's exact test. For all tests,  $p < 0.05$  was considered significant. **Result:** The study sample totaled 1,164 patients who underwent at least one blood culture during hospitalization. Of these, 22.42% (261) presented at least one positive sample. Of the 261 patients with positive blood cultures, 62.45% had the antimicrobial resistant infectious agent in at least one blood culture. Positive blood culture was more frequent in patients who remained hospitalized for more than 15 days ( $p < 0.001$ ), admitted to the intensive care unit ( $p < 0.001$ ) and associated with mortality ( $p < 0.001$ ). Blood cultures for resistant microorganisms were more frequent in patients admitted to the intensive care unit ( $p = 0.0017$ ) and who remained in this unit for more than 15 days ( $p < 0.001$ ). Blood culture for resistant microorganism increased the chances of mortality by two times when compared to patients with blood culture for sensitive microorganism ( $p = 0.0016$ ). Patients with positive blood culture and resistant microorganisms had a higher direct cost (total and daily) in hospitalization ( $p < 0.001$ ), compared to patients with negative blood culture and blood cultures containing sensitive microorganisms. **Conclusion:** Positive blood cultures and with etiological agents resistant to antimicrobials were associated with negative outcomes such as prolonged hospitalization and mortality, as well as an increase in direct hospitalization costs.

**Descriptors:** drug resistance; multiple bacterial; health care costs; cross infection; blood culture.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### ESTUDO 1

**Figura 1** – Prevalência de microrganismos identificados nas hemoculturas positivas (N=997). Londrina-PR, 2019 ..... 23

### ESTUDO 2

**Figura 1** – Distribuição dos custos diretos totais em Reais atribuídos à hospitalização de pacientes (N=261) de acordo com o perfil de sensibilidade das hemoculturas. Londrina-PR, 2019 ..... 37

## LISTA DE TABELAS

### ESTUDO 1

- Tabela 1** – Associação das variáveis clínicas dos pacientes (N=1.164) de acordo com o resultado microbiológico das hemoculturas. Londrina-PR, 2019 ..... 22
- Tabela 2** – Análise de associação das médias e medianas do custo direto (total e diário) em Reais (R\$) e Dólar (US\$), atribuídos à hospitalização de pacientes (N=1.164) de acordo com o resultado microbiológico das hemoculturas. Londrina-PR, 2019..... 24

### ESTUDO 2

- Tabela 1** – Associação das variáveis clínico-demográficas dos pacientes (N=261) de acordo com o perfil de sensibilidade das hemoculturas. Londrina-PR, 2019..... 34
- Tabela 2** – Análise de associação das médias e medianas do custo direto (total e diário) em Reais (R\$) e Dólar (US\$), atribuídos à hospitalização de pacientes (N=261) de acordo com o resultado microbiológico das hemoculturas. Londrina-PR, 2019 ..... 36
- Tabela 3** – Distribuição dos microrganismos isolados nas hemoculturas (N=997) de acordo com o perfil de sensibilidade dos antimicrobianos. Londrina-PR, 2019 ..... 38

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BI	<i>Business Intelligence</i>
CCIH	Comissão de controle de infecção hospitalar
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
DP	Desvio padrão
EP	Erro Padrão
HMC	Hemocultura
HMC-MR	Hemocultura por microrganismo resistente
HMC-MS	Hemocultura por microrganismo sensível
IC	Intervalo de confiança
IRAS	Infecção relacionada à assistência à saúde
MOMR	Microrganismos multirresistentes
MR	Microrganismo Resistente
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina/oxacilina
MS	Microrganismo sensível
OD	Odds Ratio
SPSS	Statistical package for the social sciences
SUS	Sistema Único de Saúde
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VRE	<i>Enterococcus</i> resistente à vancomicina

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>CONTEXTUALIZAÇÃO</b> .....	11
1.1	REFERÊNCIAS .....	15
<b>2</b>	<b>ESTUDO 1</b>	
2.1	INTRODUÇÃO .....	18
2.2	MATERIAL E MÉTODO .....	19
2.3	RESULTADOS .....	21
2.4	DISCUSSÃO .....	25
2.5	CONCLUSÃO .....	27
2.6	REFERÊNCIAS .....	28
<b>3</b>	<b>ESTUDO 2</b>	
3.1	INTRODUÇÃO .....	31
3.2	MATERIAL E MÉTODO .....	32
3.3	RESULTADOS .....	34
3.4	DISCUSSÃO .....	38
3.5	CONCLUSÃO .....	42
3.6	REFERÊNCIAS .....	43
<b>4</b>	<b>CONCLUSÕES / CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	45
	<b>APÊNDICES</b>	
	Apêndice A – Termo de Confiabilidade e Sigilo .....	46
	<b>ANEXOS</b>	
	Anexo A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Londrina.....	47
	Anexo B – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Irmandade da Santa Casa de Londrina.....	51

## 1 CONTEXTUALIZAÇÃO

As infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) constituem um problema de saúde pública mundial, sendo o evento adverso mais frequente nos serviços de saúde. Possui impacto negativo para as instituições, pois contribui com dias adicionais de permanência hospitalar, favorece a resistência antimicrobiana, eleva a mortalidade entre os pacientes acometidos e onera os custos para os sistemas de saúde (SAAVEDRA; ORDÓÑEZ; DÍAZ, 2015; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011).

Dentre as IRAS, a infecção de corrente sanguínea é a de maior gravidade e está entre as infecções mais comuns no ambiente hospitalar, sendo responsável por altas taxas de morbidade e mortalidade (ANVISA, 2010).

A invasão da corrente sanguínea por microrganismos constitui uma das situações mais graves em doenças infecciosas. Microrganismos presentes no sangue são uma ameaça para todos os órgãos e sistemas. As infecções de corrente sanguínea apresentam consequências graves na clínica do paciente, como choque, coagulação intravascular disseminada, falência múltipla de órgãos e até a morte. Também tem repercussões para o sistema de saúde, pois aumentam o período de hospitalização e os custos associados ao tratamento (VASUDEVA; NIRWAN; SHRIVASTAVA, 2016).

Os antimicrobianos são fundamentais para combater tais infecções, porém, devido a resistência antimicrobiana, os tratamentos estão se tornando menos eficazes e as infecções persistentes e até incuráveis (CHAN, 2015; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2017).

Na contra mão do aumento da resistência antimicrobiana, existe escassez na produção de novos antibióticos na atualidade (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2017). A indústria farmacêutica no final dos anos 1960 até o início dos anos 1980 contribuiu de forma dinâmica com a produção de antimicrobianos, entretanto, em 2019 a produção destes novos fármacos é limitada. Este declínio pode estar associado ao baixo custo unitário dos antimicrobianos em comparação aos outros medicamentos, tornando esta classe menos atraente para investigação e investimento, bem como a inviabilidade na produção de um fármaco que pode se tornar ineficaz em poucos

anos, em decorrência do desenvolvimento de resistência antimicrobiana (OLIVEIRA; AIRES, 2016).

A resistência antimicrobiana emerge e se dissemina globalmente com muita facilidade, colocando em risco o tratamento de doenças infecciosas e ameaçando um século de progressos alcançados na área da saúde (INTERAGENCY COORDINATION GROUP ON ANTIMICROBIAL RESISTANCE, 2018).

As infecções resistentes já causam em todo o mundo, pelo menos, 700.000 mortes ao ano. Estima-se que até o ano 2050 o número de vítimas de IRAS por microrganismos resistentes ultrapasse 10 milhões ao ano (INTERAGENCY COORDINATION GROUP ON ANTIMICROBIAL RESISTANCE, 2018; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012).

Além de representar risco à vida, estudos europeus relatam que a resistência antimicrobiana contribui para onerar o orçamento dos sistemas de saúde, sejam eles públicos ou privados. Este ônus econômico inclui o aumento dos custos com diagnósticos e tratamentos, que são estimados em 1,5 bilhão de euros ao ano (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012; DA COSTA; SILVA JUNIOR, 2017; DANSKI *et al.*, 2017).

O custo anual da resistência antimicrobiana para o sistema de saúde dos Estados Unidos da América foi estimado em aproximadamente 34 bilhões de dólares, acompanhado por mais de 8 milhões de dias adicionais em hospitalização (FUKUDA, 2014).

Estima-se que o impacto da resistência antimicrobiana para a economia global será de aproximadamente cem trilhões de dólares até 2050, em decorrência das despesas com os cuidados de saúde, elevando a pobreza e desigualdade humana (INTERAGENCY COORDINATION GROUP ON ANTIMICROBIAL RESISTANCE, 2018).

No Brasil, os gastos com a saúde vêm crescendo em ritmo acelerado, podendo afetar a sustentabilidade dos sistemas de saúde, tanto privados como públicos. Entre 2010 e 2016 as despesas do Sistema Único de Saúde (SUS) com medicamentos registraram crescimento de 30%, passando de R\$14,3 bilhões em 2010 para quase R\$20 bilhões em 2015 (VIEIRA, 2018).

Os antimicrobianos possuem elevada participação nos gastos assistenciais sendo responsáveis por aproximadamente 64% dos custos com

medicamentos no ambiente hospitalar. O custo direto total das terapias farmacológicas empregado em pacientes hospitalizados pelo SUS representou um montante de R\$33.545,49, sendo que o gasto com a terapia antimicrobiana foi de R\$21.395,86 (SANTANA *et al.*, 2014).

A ameaça global da resistência antimicrobiana à saúde e aos cofres das instituições de saúde justifica a importância da prevenção e controle das IRAS e resistência antimicrobiana (LARA *et al.*, 2017).

No Brasil, o controle e prevenção das IRAS é norteada pela Lei nº 9.431 de 6 de janeiro de 1997, que obriga os hospitais a possuírem um programa de controle de tais infecções. A criação da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) nas instituições hospitalares foi determinada pelo Ministério da Saúde pela Portaria nº 2.616 de 12 de maio de 1998, que já naquela época visava controlar as complicações infecciosas por meio de vigilância epidemiológica, a fim de investigar surtos de infecções, implementar intervenções, bem como avaliar a eficácia das mesmas (BRASIL, 1997; BRASIL, 1998).

Neste cenário, as medidas de controle e prevenção são norteadas por estudos que indicam a epidemiologia, tanto local como nacional e global, bem como por manuais que compilam as melhores evidências para direcionar as ações. A implementação destas medidas propõe melhorar a qualidade da atenção e reduzir custos desnecessários para os sistemas de saúde. Entretanto, a tomada de decisão para o gerenciamento destas ações é realizada no âmbito administrativo das instituições, levando em conta aspectos financeiros e custo efetivos.

Estudos que avaliam o custo e a efetividade de ações em saúde são considerados um importante instrumento para o processo de decisão na incorporação de novas tecnologias e alocação de recursos para o SUS. Estes dados auxiliam a identificação dos problemas e a formulação de soluções que sejam custo efetivas para cada instituição, resultando em intervenções mais eficientes e fornecendo subsídios para mudanças e aprimoramento de políticas de saúde, elevando a efetividade e qualidade dos serviços prestados (BRASIL, 2014).

Neste contexto, os estudos que se propõe avaliar os custos diretos das IRAS e resistência antimicrobiana podem evidenciar os gastos adicionais com esta complicação, indicando que a prevenção pode contribuir para redução de custos hospitalares e melhor gerenciamento financeiro das instituições de saúde. De acordo com o *Centers for Disease Control and Prevention* (2013), uma das lacunas



do conhecimento no âmbito da resistência antimicrobiana está relacionada ao custo destas infecções.

Somada a esta lacuna, escassez de estudos que conjuguem a avaliação do impacto clínico e econômico das IRAS e resistência antimicrobiana nos serviços de saúde, especialmente em países em desenvolvimento como o Brasil, foi observada em revisão de literatura.

Frente ao exposto, esta pesquisa teve por objetivo avaliar os aspectos clínicos e econômicos da infecção e resistência antimicrobiana nos custos diretos de pacientes hospitalizados. Os resultados desta pesquisa serão apresentados em dois estudos:

**Estudo 1** – Impacto clínico e econômico da hospitalização de pacientes com hemocultura positiva.

**Estudo 2** – Resistência antimicrobiana: aspectos clínicos e econômicos nos custos da hospitalização.

## REFERÊNCIAS

1. ANVISA. Orientações para Prevenção de infecção Primária de Corrente Sanguínea. **Anvisa manual**, v. 54, p. 50, 2010.
2. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de avaliação econômica. 2ª edição. Brasília, 2014.
3. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria nº. 2.616, de 12 de maio de 1998. Estabelece diretrizes e normas para a prevenção e o controle das infecções hospitalares. Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 13 maio, 1998.
4. BRASIL. Lei nº 9.431, de 6 de Janeiro de 1997. Dispõe sobre a obrigatoriedade de manutenção de programas de controle de infecção hospitalar pelos hospitais do país. *Diário Oficial União*. 7 janeiro, 1997.
5. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Antibiotic resistance threats in the USA, 2013.
6. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Antibiotic Use in the United States, 2017: Progress and Opportunities. **US Department of Health and Human Services** , p. 1–40, 2017.
7. CHAN, M. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. **World Health Organisation**, p. 28, 2015.
8. DA COSTA, A. L. P.; SILVA JUNIOR, A. C. S. Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura. **Estação Científica (UNIFAP)**, v. 7, n. 2, p. 45, 2017.
9. DANSKI, M. T. R. *et al.* Custos Da Infecção Primária De Corrente Sanguínea Em Adultos: Revisão Integrativa. **Revista Baiana de Enfermagem**, v. 31, n. 3, 2017.
10. FUKUDA, K. ANTIMICROBIAL RESISTANCE. Global Report on Surveillance. **World Health organization**, 2014.
11. INTERAGENCY COORDINATION GROUP ON ANTIMICROBIAL RESISTANCE. Antimicrobial resistance: Invest in innovation and research, and boost R&D and access **IACG discussion paper**. n. June, 2018.
12. LARA, F. L. O. *et al.* Custos da antibioticoterapia em pacientes adultos com infecção hospitalar em uma unidade de terapia intensiva. **Revista Prevenção de Infecção e Saúde**, v. 3, n. 4, p. 8–14, 2017.

13. OLIVEIRA, R.; AIRES, T. Resistência aos Antibacterianos. **Gazeta Médica**, v. 3, p. 14–21, 2016.
14. OPAS/OMS. **Organização pan-americana da saúde/organização mundial da saúde**, 2017. Disponível em:  
[https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5357:oms-publica-lista-de-bacterias-para-as-quais-se-necessitam-novos-antibioticos-urgentemente&Itemid=812](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5357:oms-publica-lista-de-bacterias-para-as-quais-se-necessitam-novos-antibioticos-urgentemente&Itemid=812). Acesso em: 04 dez. 2019.
15. SAAVEDRA, C. H.; ORDÓÑEZ, K. M.; DÍAZ, J. A. Impacto de la infección nosocomial en un hospital de Bogotá (Colombia): efectos en mortalidad y costos. **Revista chilena de infectología**, v. 32, n. 1, p. 25–29, 2015.
16. SANTANA, R. S. et al. Consequências do uso excessivo de antimicrobianos no pós-operatório: O contexto de um hospital público. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 41, n. 3, p. 49–154, 2014.
17. VASUDEVA, N.; NIRWAN, P. S.; SHRIVASTAVA, P. Bloodstream infections and antimicrobial sensitivity patterns in a tertiary care hospital of India. **Therapeutic Advances in Infectious Disease**, v. 3, n. 5, p. 119–127, 2016.
18. VIEIRA, F. S. Evolução do gasto com medicamentos do sistema único de saúde no período de 2010 a 2016 - TP 2356. **Rio de Janeiro**, p. 7–10, 2018.
19. WORLD HEALTH ORGANIZATION. A crescente ameaça da resistência antimicrobiana. **Opções de ação**, 2012.
20. WORLD HEALTH ORGANIZATION. GUIDELINES ON HAND HYGIENE IN HEALTH CARE: FIRST GLOBAL PATIENT SAFETY CHALLENGE CLEAN CARE IS SAFER CARE. Report on the Burden of Endemic Health Care Associated Infection Worldwide Clean Care is Safer Care. **World Health Organization**, v. 3, 2011.

## 2 ESTUDO 1

### Impacto clínico e econômico da hospitalização de pacientes com hemocultura positiva

#### RESUMO

**Introdução:** Dentre as infecções relacionadas à assistência à saúde, a infecção de corrente sanguínea é a de maior relevância, sendo responsável por altas taxas de morbidade e mortalidade. Estão associadas a presença de microrganismos na corrente sanguínea, detectados em hemoculturas. **Objetivo:** Avaliar o impacto clínico e econômico da hospitalização de pacientes com hemocultura positiva. **Método:** Estudo transversal, retrospectivo, de abordagem quantitativa, desenvolvido em um hospital de nível terciário localizado no sul do Brasil. As variáveis foram acessadas dos prontuários eletrônicos de pacientes que coletaram hemocultura e que foram internados por período superior a 48 horas entre janeiro e dezembro de 2017. A identificação microbiológica e determinação de resistência a antimicrobianos foi realizada por sistema automatizado. Os dados foram transportados do prontuário eletrônico para planilha do Windows Excel® e posteriormente analisados pelo programa estatístico IBM SPSS Statistics® versão 20. O teste U de Mann-Whitney foi utilizado para comparação das médias. As variáveis categóricas foram comparadas com o teste Exato de Fisher. Para todos os testes o valor de p menor que 0,05 foi considerado significativo, dentro do intervalo de confiança (IC) de 95%. **Resultados:** A amostra do estudo foi composta por 1.164 pacientes que realizaram pelo menos uma hemocultura durante a hospitalização. Destes, 22,42% apresentaram pelo menos uma hemocultura positiva, enquanto 77,58% apresentaram todas as hemoculturas negativas. Dentre as hemoculturas positivas foram isolados 997 microrganismos, sendo os mais prevalentes *Klebsiella pneumoniae* (29,79%), *Acinetobacter baumannii* (17,95%), *Pseudomonas aeruginosa* (11,33%), *Escherichia coli* (8,12%) e *Staphylococcus aureus* (8,02%). As hemoculturas positivas foram mais frequentes em pacientes que permaneceram hospitalizados por mais de 15 dias ( $p < 0,001$ ) e que estiveram internados na unidade de terapia intensiva ( $p < 0,001$ ). A hemocultura positiva aumentou em duas vezes as chances de mortalidade em comparação aos pacientes com hemocultura negativa ( $p < 0,001$ ). Pacientes com hemocultura positiva apresentaram maiores custos diretos em relação aos com hemocultura negativa. A média dos custos diretos totais de hemocultura positiva (R\$6.310,16) foi significativamente superior aos de pacientes com hemocultura negativa (R\$2.808,07). **Conclusão:** As hemoculturas positivas estiveram associadas a desfechos negativos como período prolongado de hospitalização e mortalidade, bem como no aumento dos custos diretos da hospitalização.

**Descritores:** Custos de Cuidados de Saúde. Custos de Medicamentos. Infecção Hospitalar. Hemocultura.

## 2.1 INTRODUÇÃO

Dentre as infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS), a infecção de corrente sanguínea é a de maior relevância, sendo responsável por altas taxas de morbidade e mortalidade. Esta letalidade é justificada pela invasão da corrente sanguínea por microrganismos, que podem desencadear sepse e choque séptico (VASUDEVA; NIRWAN; SHRIVASTAVA, 2016; CHRISTAK; GIAMARELLOS-BOURBOULI, 2014; OMBELET *et al.*, 2019).

Estima-se que 250.000 infecções de corrente sanguínea ocorrem nos Estados Unidos anualmente. Os custos dessas infecções são elevados, pois estão relacionados ao aumento do período de hospitalização (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2015).

Para o melhor prognóstico do paciente com infecção de corrente sanguínea é recomendado que o tratamento antimicrobiano seja instituído precocemente e para tanto, é necessário um diagnóstico rápido e preciso (OMBELET *et al.*, 2019).

Esta infecção pode ser comprovada microbiologicamente por hemoculturas, um exame de alto valor preditivo, realizado com o intuito de detectar a presença de microrganismos na corrente sanguínea (OMBELET *et al.*, 2019).

Os resultados das hemoculturas indicam o agente etiológico da infecção, o que favorece o direcionamento da terapia e o uso racional e eficiente dos antimicrobianos. O tratamento adequado, além de controlar a infecção, também contribui para o melhor prognóstico e consequente redução da morbimortalidade, impactando no controle das infecções de corrente sanguínea (FERNANDES *et al.*, 2018).

Em contextos gerais, as IRAS vêm sendo associadas ao aumento da morbimortalidade, bem como ao aumento dos custos das instituições de saúde (SILVA *et al.*, 2012; ANVISA, 2017) porém, poucos são os estudos que mostram este impacto relacionado à infecção de corrente sanguínea laboratorialmente confirmada. Na literatura encontra-se diversas pesquisas apresentando resultados epidemiológicos e microbiológicos sobre infecção de corrente sanguínea, contudo escassas são as que abordam o custo direto da hospitalização frente a infecção (RIU *et al.*, 2017).

Dessa forma acredita-se que o estudo das IRAS associadas ao impacto

financeiro que elas provocam, pode apoiar a elaboração de medidas preventivas custo-efetivas para prevenção, controle e tratamento destas infecções (ORTIZ-MAYORGA *et al.*, 2018).

Diante do exposto, o objetivo deste estudo foi avaliar o impacto clínico e econômico da hospitalização de pacientes com resultado microbiológico positivo em hemocultura.

## **2.2 MATERIAL E MÉTODO**

Estudo transversal, retrospectivo, de abordagem quantitativa, desenvolvido em um hospital de nível terciário. A instituição da pesquisa atende casos clínicos e cirúrgicos de alta complexidade, entre pacientes com idade igual ou superior a 12 anos. É composta por 191 leitos, sendo 45 leitos de UTI. Aproximadamente 80% dos leitos são designados a pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS). Conta com laboratório de análises clínicas e microbiológicas com funcionamento em tempo integral.

Foram incluídos no estudo todos os pacientes que realizaram pelo menos um exame de hemocultura e que estiveram hospitalizados por mais de 48 horas nos setores clínicos, cirúrgicos ou de terapia intensiva no período de janeiro a dezembro de 2017, e excluídos os pacientes com resultado positivo exclusivo para fungos.

Quanto ao processamento das hemoculturas, o sangue foi coletado por equipe técnica capacitada, utilizando seringa e agulha estéril, e inoculado em frascos contendo meios de cultura para bactérias aeróbicas, anaeróbicas, fungos e leveduras. Após essa etapa as amostras foram encaminhadas imediatamente ao laboratório de microbiologia da instituição, onde a detecção do crescimento microbiano foi realizada pelo método automatizado (BD BACTEC™). As amostras positivas foram analisadas pelo sistema Siemens MicroScan®, que identificou a espécie microbiana.

As hemoculturas foram classificadas como hemoculturas positivas (HMC-Positivas) ou hemoculturas negativas (HMC-Negativas), sendo as HMC-Positivas todas as amostras que apresentaram crescimento microbiano, e como HMC-Negativas todas as amostras com ausência de crescimento microbiano ou com

Isolamento exclusivo de *Estafilococos coagulase negativa*. A presença de *Estafilococos coagulase negativa* na hemocultura foi considerado como amostra negativa por ser um microrganismo colonizante de pele e contaminante de amostra de sangue, de acordo com os “Critérios Diagnósticos das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde” (ANVISA, 2019). Não foram incluídos no estudo os parâmetros clínicos para o critério de infecção de corrente sanguínea, haja vista a dificuldade de acesso a estes dados nos registros hospitalares.

A pesquisa comparou custos diretos da hospitalização de pacientes com HMC-Positivas e HMC-Negativas, correlacionando com as variáveis clínicas: idade, período de hospitalização, permanência em unidade de terapia intensiva (UTI), desfecho clínico (sobreviventes e não sobreviventes) e resultado de hemocultura quanto à presença de microrganismos.

Em relação aos custos, os dados foram fornecidos pelo setor financeiro do hospital em estudo. Os valores foram retratados em Reais (BRL-R\$) e Dólares (USD-US\$), no qual a cotação do Dólar foi referente ao período mediano da coleta de dados, correspondendo ao valor de R\$3,1301 em julho de 2017. Os custos diretos foram referentes à assistência ao paciente, englobando valores dos medicamentos, como antimicrobianos e outros fármacos, além de materiais de consumo e exames laboratoriais e de imagem. Custos indiretos tais como água, energia, telefone e manutenção predial não foram contabilizados, por serem considerados valores imprecisos na análise do custo individual por paciente (PAULA; CORRÊA; SILVA, 2019). O custo integral correspondeu a todo conjunto de gastos com medicações, materiais e exames. No qual foi subdividido para análise, em custo direto total, que contabilizou todo o período de hospitalização do paciente e em custo direto diário, que foi dimensionado por meio da divisão do custo total da hospitalização pela quantidade de dias de internação.

Os dados da pesquisa foram extraídos do prontuário eletrônico pelo programa *Business Intelligence*<sup>®</sup> e transportados para o *Microsoft Excel*<sup>®</sup> em planilhas, que posteriormente foram analisadas pelo IBM SPSS *Statistics*<sup>®</sup> versão 20.

Foram analisadas as médias, medianas e desvio padrão (DP) para descrever os resultados das variáveis contínuas. A avaliação da normalidade foi realizada por meio do teste de Shapiro-Wilk e os dados não paramétricos foram submetidos ao teste U de Mann-Whitney. As variáveis categóricas foram apresentadas em

frequência simples e a associação estatística analisada pelo teste Exato de Fisher, considerando estatisticamente significativas as associações com valor de p (p-valor) menor que 0,05 e intervalo de confiança de 95% (IC 95%). As chances foram determinadas pelo cálculo de *Odds Ratio*.

A regressão linear multivariada foi aplicada para distinguir custos diários entre os pacientes com HMC-Positivas e HMC-Negativas. Para essa regressão linear multivariada foram utilizados como controle a idade (contínua), desfecho (óbito ou alta) e se foi internado em UTI (sim ou não). O valor de p menor que 0,05 foi considerado significativo, dentro do intervalo de confiança (IC) de 95%.

O estudo está vinculado ao projeto “Impacto clínico e econômico da resistência antimicrobiana nos custos hospitalares”, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina (Parecer nº 3.097.075) e Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (nº 97120618.3.3001.5231).

### **2.3 RESULTADOS**

A amostra do estudo foi composta por 1.164 pacientes que realizaram pelo menos uma hemocultura durante a hospitalização. Destes, 22,42% (261) apresentaram pelo menos uma HMC-Positiva, enquanto 77,58% (903) apresentaram todas as HMC-Negativas, conforme distribuição na tabela 1.



**Tabela 1** – Associação das variáveis clínicas dos pacientes (N=1.164) de acordo com o resultado microbiológico das hemoculturas. Londrina-PR, 2019.

Variáveis	Pacientes (1.164)		OR	IC 95%	p-valor*	
	HMC-Positiva 261 (22,42)	HMC-Negativa 903 (77,58)				
<b>Idade</b>						
≥14 anos < 65 anos	115 (25,22)	341 (74,78)				
≥ 65 anos	146 (20,62)	562 (79,38)	0,7703	0,5828	1,0182	0,0393
<b>Período de hospitalização</b>						
até 15 dias	119 (15,97)	626 (84,03)				
> 15 dias	142 (33,89)	277 (66,11)	2,6967	2,0347	3,5741	<0,001
<b>UTI</b>						
Não	70 (16,32)	359 (83,68)				
Sim	191 (25,99)	544 (74,01)	1,8007	1,3279	2,4417	<0,001
<b>Permanência UTI</b>						
até 15 dias	115 (18,52)	506 (81,48)				
> 15 dias	76 (66,67)	38 (33,33)	8,8000	5,6737	13,6489	<0,001
<b>Desfecho Clínico</b>						
Sobreviventes	147 (18,35)	654 (81,65)				
Não sobreviventes	114 (31,40)	249 (68,60)	2,0369	1,5320	2,7081	<0,001

Legenda: HMC-Positiva: hemocultura com crescimento microbiano; HMC-Negativa: hemocultura com ausência de crescimento microbiano; OR:Odds Ratio; IC 95%: Intervalo de Confiança; \*Teste Exato de Fisher.

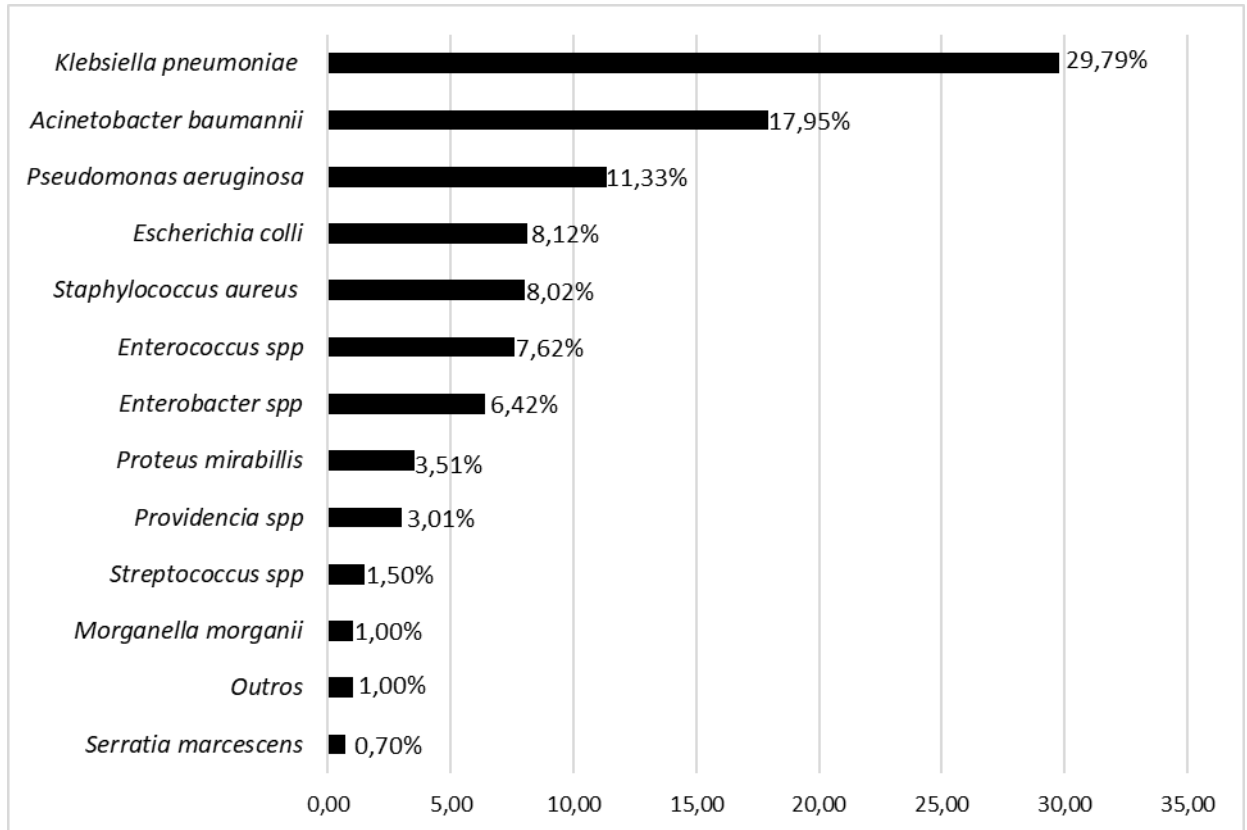
A amostra apresentou predomínio de idosos (60,82%) e não houve diferença da média de idade entre pacientes com HMC-Positiva ou Negativa ( $p=0,1621$ ).

Pacientes com HMC-Negativas estiveram associados a períodos reduzidos de hospitalização e menor mortalidade. Já os pacientes com HMC-Positivas estiveram associados a permanência em UTI e mortalidade.

Em relação ao tempo de permanência hospitalar, a média de dias de hospitalização para os pacientes com HMC-Positivas foi de 23,82 dias (DP 20,61), enquanto para os pacientes com HMC-Negativa foi de 13,61 dias (DP 10,69). A positividade em HMC esteve associada a aumento em 10,21 dias na média de permanência hospitalar ( $p<0,001$ ).

Dentre as HMC-Positivas foram isolados 997 microrganismos, sendo 826 (82,85%) identificados como bactérias Gram-negativas e 171 (17,15%) como Gram-positivas. Os microrganismos mais frequentes foram *Klebsiella pneumoniae* (29,79%), *Acinetobacter baumannii* (17,95%), *Pseudomonas aeruginosa* (11,33%), *Escherichia coli* (8,12%) e *Staphylococcus aureus* (8,02%) (Figura 1).

**Figura 1** – Prevalência de microrganismos identificados nas hemoculturas positivas (N=997). Londrina-PR, 2019.



Pacientes que tiveram ao menos uma HMC-Positiva durante o período de internação apresentaram, de acordo com regressão linear multivariada controlada por idade, desfecho e internação na UTI, maiores custos médios diários com antimicrobianos (R\$19,43, Erro padrão (EP): 4,75;  $p < 0,001$ ), materiais e medicamentos (R\$47,58, EP: 11,07;  $p < 0,001$ ) e custo integral diário (R\$58,92, EP: 19,96;  $p = 0,003$ ). Na regressão não foi verificado aumento diário significativo nos exames (R\$11,34, EP: 15,18;  $p = 0,455$ ).

Quanto a média dos custos diretos dos pacientes hospitalizados, estes foram superiores entre os com HMC-Positivas (Tabela 2).

**Tabela 2** – Análise de associação das médias e medianas do custo direto (total e diário) em Reais (R\$) e Dólar (US\$), atribuídos à hospitalização de pacientes (N=1.164) de acordo com o resultado microbiológico das hemoculturas. Londrina-PR, 2019.

	Custo Direto Total				p-valor*	Custo Direto Diário				p-valor*
	HMC-Positiva		HMC-Negativa			HMC-Positiva		HMC-Negativa		
	Média (DP) Mediana R\$	Média (DP) Mediana US\$	Média (DP) Mediana R\$	Média (DP) Mediana US\$		Média (DP) Mediana R\$	Média (DP) Mediana US\$	Média (DP) Mediana R\$	Média (DP) Mediana US\$	
Materiais e medicamentos	4.786,65 (5.936,67) 2.718,46	1.529,23 (1.896,63) 868,48	1.821,79 (2.351,47) 1.165,44	582,02 (751,24) 372,33	<0,001	200,67 (298,29) 157,47	64,11 (95,29) 50,30	130,43 (107,36) 104,54	41,66 (34,29) 33,39	<0,001
Antimicrobianos	1.687,41 (2.995,56) 651,44	539,09 (957,01) 208,12	569,57 (1.126,93) 272,63	181,96 (360,03) 87,09	<0,001	61,90 (126,78) 39,95	19,77 (40,50) 12,76	36,75 (42,15) 26,91	11,74 (13,46) 8,60	<0,001
Exames	1.523,51 (1.987,27) 972,59	486,72 (634,89) 310,72	986,27 (1.897,12) 488,53	315,09 (606,08) 156,07	<0,001	89,17 (334,37) 49,46	28,48 (106,82) 15,80	84,81 (183,61) 44,59	27,09 (58,65) 14,24	0,012
Integral**	6.310,16 (6.914,52) 3.959,77	2.015,96 (2.209,04) 1.265,06	2.808,07 (3.289,07) 1.765,71	897,11 (1.050,78) 564,10	<0,001	289,94 (494,53) 207,74	92,62 (157,99) 66,36	215,24 (219,74) 158,17	68,76 (70,20) 50,53	<0,001

Legenda: HMC-Positiva: hemocultura com crescimento microbiano; HMC-Negativa: hemocultura com ausência de crescimento microbiano; DP: Desvio padrão; R\$: Reais; US\$: Dólar; \*Teste de Mann-Whitney; Integral\*\*: somatória dos custos materiais e medicamentos e exames; Valor do Dólar = R\$3,1301.

Pacientes com HMC-Positivas apresentaram maior custo direto (total e diário) na hospitalização ( $p < 0,001$ ), quando comparados a pacientes com HMC-Negativa. A soma do custo direto total para todos os pacientes com HMC-Positivas foi de R\$1.646.952,68 e para os pacientes com HMC-Negativas foi de R\$2.535.690,10. A média dos custos diretos totais de pacientes com HMC-Positivas (R\$6.310,16) foi significativamente superior aos de pacientes com HMC-Negativa (R\$2.808,07).

## 2.4 DISCUSSÃO

A presença de HMC-Positivas influenciou nas variáveis clínicas e nos custos da hospitalização. Observou-se que pacientes que estiveram internados por mais de 15 dias apresentaram maior positividade nas hemoculturas. Achados próximos a este resultado foram apresentados em estudo de coorte realizado na Carolina do Norte e Virgínia, onde a média no período de hospitalização foi respectivamente de 12 e 9 dias antes do diagnóstico infeccioso, evidenciando que a permanência prolongada do paciente na hospitalização está relacionada à ocorrência de infecção de corrente sanguínea (KAYE *et al.*, 2014).

Estudo realizado em hospital brasileiro de alta complexidade, verificou que o tempo de hospitalização superior a 3 dias em uma UTI esteve associado com positividade em HMC (FERNANDES *et al.*, 2018). No atual estudo a hospitalização em UTI também se associou a HMC-positiva, com destaque para hospitalização prolongada (> 15 dias).

Em relação ao impacto econômico, observou-se que os pacientes com HMC-Positivas apresentaram maiores custos diretos em relação aos com HMC-Negativa, isto é identificado em todas as análises estatísticas, incluindo gastos com exames laboratoriais e de imagem, materiais, antimicrobianos e outros medicamentos. Diante deste resultado é possível indicar que pacientes com HMC-Positivas dispõem de maior necessidade assistencial e terapêutica. Estudo Norte-americano identificou que os pacientes com HMC-Positivas tiveram custos hospitalares significativamente maiores, cuja média foi de US\$43.208 (IC 95% = US\$30.663-58.540). Nesse mesmo estudo, observou-se que a mortalidade foi duas vezes maior nos pacientes com infecção relacionada a HMC-Positiva (KAYE *et al.*, 2014). Ambas as análises

corroboram com o presente estudo, que identificou que a HMC-Positiva esteve associada a custo hospitalar e mortalidade elevados.

É possível observar a ênfase dada ao impacto financeiro em relação ao uso dos antimicrobianos. Observou-se nesse estudo que os gastos diretos com antimicrobianos foram duas vezes maiores em pacientes com HMC-Positiva. Análise realizada em uma UTI brasileira, a mediana de custo de pacientes em terapia antimicrobiana, tanto com suspeita clínica de infecção de corrente sanguínea quanto laboratorialmente confirmada, foi de US\$874,50 (DE OLIVEIRA; DE PAULA; ROCHA, 2015).

Estudo que avaliou o impacto econômico das IRAS em pacientes hospitalizados em UTI mostrou que a infecção de corrente sanguínea foi a segunda infecção mais frequente e que apresentou maiores gastos. A mediana de custos diretos por dia referente aos medicamentos e materiais entre os pacientes com infecção de corrente sanguínea foi de R\$666,47 e para os pacientes sem infecção o custo foi de R\$374,59 (NANGINO *et al.*, 2012). Ao contrário, estes valores foram superiores aos achados no atual estudo (R\$148,36 e R\$104,18 respectivamente). O elevado custo no estudo supracitado pode ser justificado pelo fato dos pacientes avaliados estarem internados em UTI e necessitarem de maiores recursos relacionados ao suporte de vida devido a criticidade do quadro clínico.

Considerando o reduzido número de estudos que avaliaram os impactos clínicos e econômicos da hospitalização de pacientes com infecção de corrente sanguínea laboratorialmente confirmada, se faz necessário fazer um paralelo com estudos de IRAS, que englobam múltiplas infecções. Neste sentido, um estudo realizado em uma UTI brasileira mostrou que o custo médio por paciente com IRAS em uso de antimicrobiano foi semelhante ao encontrado no atual estudo, correspondendo a US\$1.514,79 durante internação (LARA *et al.*, 2017), diferença de US\$500,00 do atual estudo.

Outra análise realizada em hospital internacional mostrou que a mediana de gastos com tratamento antimicrobiano foi de US\$132,5 em pacientes com IRAS, em comparação com US\$4,7 de pacientes sem infecção (SAAVEDRA; ORDÓÑEZ; DÍAZ, 2015).

O conhecimento do impacto clínico e econômico das hemoculturas positivas é de fundamental importância entre os gestores e profissionais da área da saúde, pois

contribui para a elaboração e implantação de políticas institucionais voltadas para a prevenção das IRAS, bem como medidas que sejam custo-efetivas para a instituição.

## **2.5 CONCLUSÃO**

Nesse estudo, evidenciou-se que as HMC-Positivas se associaram a impactos negativos, tanto nas variáveis clínicas, principalmente no período de hospitalização prolongada e mortalidade elevada, como no aumento dos custos diretos da hospitalização, quando comparados aos pacientes com HMC-Negativas.

## 2.6 REFERÊNCIAS

1. ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Medidas de Prevenção de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde**. 2017.
2. ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **NOTA TÉCNICA GVIMS/GGTES Nº 03/2019. Critérios Diagnósticos das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde**. 31 de Janeiro de 2019.
3. CDC, Centers for Disease Control and Prevention. **Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections**. 2011, last reviewed: November 5, 2015.
4. CHRISTAKI, E.; GIAMARELLOS-BOURBOULIS, E. J. The complex pathogenesis of bacteremia: From antimicrobial clearance mechanisms to the genetic background of the host. **Virulence**, v. 5, n. 1, p. 57–65, 2014.
5. DE OLIVEIRA, A. C.; DE PAULA, A. O.; ROCHA, R. F. Custos com antimicrobianos no tratamento de pacientes com infecção. **Avances en Enfermería**, v. 33, n. 3, p. 352–361, 2015.
6. FERNANDES, D. D. *et al.* Hemocultura em Unidade de Terapia Intensiva: prevalência, perfil de solicitações e susceptibilidade microbiana em um hospital do Sudoeste da Bahia. **Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde/Brazilian Journal of Health Research**, v. 20, n. 3, p. 85–94, 2018.
7. KAYE, K. S. *et al.* Length of Stay and Hospital Costs in Older Adults. **Journal of the American Geriatrics Society**. v. 62, n. 2, p. 306–311, 2014.
8. LARA, F. L. O. *et al.* Custos da antibioticoterapia em pacientes adultos com infecção hospitalar em uma unidade de terapia intensiva. **Revista Prevenção de Infecção e Saúde**, v. 3, n. 4, p. 8–14, 2017.
9. NANGINO, G. DE O. *et al.* Impacto financeiro das infecções nosocomiais em unidades de terapia intensiva em hospital filantrópico de Minas Gerais. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 24, n. 4, p. 357–361, 2012.
10. OMBELET, S. *et al.* Best Practices of Blood Cultures in Low- and Middle-Income Countries. **Frontiers in Medicine**, v. 6, n. June, 2019.
11. ORTIZ-MAYORGA, J. L. *et al.* Costos atribuidos a las infecciones asociadas con la atención en salud en un hospital de Colombia, 2011-2015. **Biomédica**. 39:102-12, 2018.
12. PAULA, S. DE.; CORRÊA, V.; SILVA, A. DA. A contabilidade de custos e seu destaque na gestão. **Organizações e Sociedade**, v. 8, n. 9, p. 125, 2019.

13. RIU, M. *et al.* Incremental cost of nosocomial bacteremia according to the focus of infection and antibiotic sensitivity of the causative microorganism in a university hospital. **Medicine**. 96:17. 2017.
14. SAAVEDRA, C. H.; ORDÓÑEZ, K. M.; DÍAZ, J. A. Impacto de la infección nosocomial en un hospital de Bogotá (Colombia): efectos en mortalidad y costos. **Revista chilena de infectología**. v. 32, n. 1, p. 25–29, 2015.
15. SILVA, E. *et al.* Prevalência e desfechos clínicos de infecções em UTIs brasileiras: subanálise do estudo EPIC II. **Revista Brasileira Terapia Intensiva**.; v. 24, n. 2, p.143-150, 2012.
16. VASUDEVA, N.; NIRWAN, P. S.; SHRIVASTAVA, P. Bloodstream infections and antimicrobial sensitivity patterns in a tertiary care hospital of India. **Therapeutic Advances in Infectious Disease**, v. 3, n. 5, p. 119–127, 2016.



### 3 ESTUDO 2

#### Resistência antimicrobiana: aspectos clínicos e econômicos nos custos da hospitalização

##### RESUMO

**Objetivo:** Avaliar os aspectos clínicos e econômicos da resistência antimicrobiana em hemocultura nos custos diretos de pacientes hospitalizados. **Método:** Tratou-se de um estudo retrospectivo, transversal, com abordagem quantitativa, realizado em um hospital terciário, de alta complexidade localizado no sul do Brasil. As variáveis clínicas foram acessadas dos prontuários eletrônicos de pacientes com idade superior ou igual a 14 anos, que coletaram hemocultura e permaneceram hospitalizados por período superior a 48 horas entre janeiro e dezembro de 2017. Foram considerados microrganismos resistentes bactérias: *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina, *Enterococcus* spp resistente à vancomicina, bactérias Gram-negativas resistentes a pelo menos um antimicrobiano das classes: carbapenêmicos, cefalosporinas, fluorquinolonas e aminoglicosídeos. Os custos diretos da hospitalização dos pacientes da amostra foram cedidos pelo setor financeiro da instituição. Os dados foram analisados por meio do programa SPSS® versão 20. A normalidade dos dados foi verificada por meio do teste de Shapiro-Wilk. O teste U de Mann-Whitney foi utilizado para comparação de variáveis contínuas com distribuição não normal. As variáveis categóricas foram comparadas com o teste de Qui-quadrado ( $\chi^2$ ) e Exato de Fisher. Para todos os testes o valor de  $p < 0,05$  foi considerado significativo. **Resultado:** A amostra do estudo foi composta por 261 pacientes que apresentaram pelo menos uma hemocultura positiva. Deste total, 62,45% foram diagnosticados com infecção por microrganismo resistente. As hemoculturas por microrganismos resistentes foram mais frequentes em pacientes que estiveram internados em unidade de terapia intensiva ( $p=0,0017$ ) e que permaneceram neste setor por mais de 15 dias ( $p < 0,001$ ). A resistência antimicrobiana observada nas hemoculturas aumentou em duas vezes as chances de mortalidade quando comparadas aos pacientes com hemocultura por microrganismo sensível ( $p=0,0016$ ). Os custos diretos atribuídos à hospitalização foram maiores em pacientes com hemocultura por microrganismo resistente, em comparação aos com hemocultura por microrganismo sensível ( $p < 0,001$ ). A média dos custos diretos totais de pacientes com hemocultura por microrganismo resistente aos antimicrobianos foi de R\$7.450,87 (US\$2.380,39) enquanto para os pacientes com hemocultura por microrganismo sensível foi de R\$4.412,87 (US\$1.409,82). **Conclusão:** A resistência antimicrobiana detectada nos agentes etiológicos de hemoculturas foi associada a hospitalização prolongada em unidade de terapia intensiva e aumento da mortalidade, bem como no aumento dos custos diretos da hospitalização.

**Descritores:** Farmacorresistência Bacteriana Múltipla. Custos de Cuidados de Saúde. Custos de Medicamentos. Infecção Hospitalar.

### 3.1 INTRODUÇÃO

Os antimicrobianos salvaram milhões de vidas e transformaram os cuidados em saúde, entretanto estão se tornando menos eficazes devido à resistência antimicrobiana e a escassez no desenvolvimento de novos fármacos (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2017).

Este fato tornou a resistência antimicrobiana uma das prioridades da Organização Mundial da Saúde, considerando que os microrganismos multirresistentes aos antimicrobianos (MOMR) ameaçam séculos de avanços na área da saúde e colocam em risco a saúde da humanidade (INTERAGENCY COORDINATION GROUP ON ANTIMICROBIAL RESISTANCE, 2018).

A resistência antimicrobiana é responsável por pelo menos 700.000 mortes ao ano em todo o mundo. Estima-se que este número cresça de forma alarmante até 2050, quando aproximadamente 2,4 milhões de pessoas poderão morrer em virtude de infecções resistentes a estes fármacos (INTERAGENCY COORDINATION GROUP ON ANTIMICROBIAL RESISTANCE, 2018).

Além de representar risco à vida humana, a resistência antimicrobiana contribui para onerar o orçamento dos sistemas de saúde, sejam eles públicos ou privados (DA COSTA; SILVA JUNIOR, 2017).

O tratamento de infecções desencadeadas por microrganismos resistentes a antimicrobianos requer terapias prolongadas e mais dispendiosas, além de aumentar o período de hospitalização (CHAN, 2015).

Estimativas indicam que a resistência aos antimicrobianos provocará danos à economia tão catastróficos que poderá levar 24 milhões de pessoas à pobreza extrema, devido ao aumento com os gastos em saúde (INTERAGENCY COORDINATION GROUP ON ANTIMICROBIAL RESISTANCE, 2018).

Considerando a relevância do tema e a escassez de dados brasileiros referentes à temática, este estudo objetivou avaliar os aspectos clínicos e econômicos da resistência antimicrobiana nos custos diretos de pacientes hospitalizados.

### 3.2 MATERIAL E MÉTODO

Estudo retrospectivo, transversal, com abordagem quantitativa, que se propôs a comparar os indicadores clínicos e os custos diretos da hospitalização entre pacientes infectados por microrganismos resistentes e sensíveis aos antimicrobianos.

O local do estudo foi um hospital terciário, de alta complexidade, localizado no sul do Brasil, que realiza atendimento a pacientes clínicos e cirúrgicos. É composto por 191 leitos, sendo 45 leitos de terapia intensiva. Aproximadamente 80% dos leitos totais são destinados ao Sistema Único de Saúde (SUS).

Foram incluídos todos os pacientes com idade igual ou superior a 14 anos, hospitalizados no período de janeiro a dezembro de 2017 por tempo superior a 48 horas, em setores clínicos, cirúrgicos ou de terapia intensiva, com diagnóstico microbiológico positivo para bactérias em hemoculturas. Foram excluídos pacientes que apresentavam hemocultura com crescimento para *Estafilococos* coagulase negativa, pois os mesmos podem ser considerados contaminantes da amostra por se tratar de um microrganismo tipicamente comensal de pele. Na maioria das vezes este resultado é devido a falhas na técnica asséptica de coleta das hemoculturas (ANVISA, 2017).

As variáveis clínicas estudadas foram: sexo, idade, setor e período de hospitalização, permanência em unidade de terapia intensiva (UTI), classificação da internação (clínica ou cirúrgica) e desfecho clínico (óbito e alta). As variáveis microbiológicas consideraram a espécie bacteriana e o perfil de sensibilidade aos antimicrobianos.

A técnica de coleta das hemoculturas na instituição é padronizada e foi realizada por auxiliares e técnicos em laboratório. As amostras de sangue coletadas foram inoculadas em frascos contendo meio de cultura (BD BACTEC™). O processamento das amostras se deu por método automatizado (BACTEC® modelos FX, série 9.000) que detecta o crescimento de microrganismos nas amostras de sangue. A identificação dos microrganismos e perfil de sensibilidade antimicrobiana foram obtidos por cultura automatizada MicroScan® (Siemens). Foram consideradas hemoculturas por microrganismo resistente (HMC-MR): *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* – MRSA),

*Enterococcus* spp resistente à vancomicina (*Vancomycin-resistant enterococci* - VRE), bactérias Gram-negativas resistentes a pelo menos uma classe dos antimicrobianos carbapenêmicos, cefalosporinas, fluorquinolonas e aminoglicosídeos. Hemoculturas cujos microrganismos eram sensíveis aos antimicrobianos foram denominadas HMC-MS.

Os dados de custo direto foram referentes aos medicamentos (antimicrobianos e outros), materiais usados na assistência do paciente e exames (laboratoriais e de imagens). O custo direto integral representou a somatória dos gastos com medicações, materiais e exames. O custo direto total foi referente a todo período de hospitalização, enquanto o custo direto diário foi calculado dividindo-se o custo total da internação do paciente pelo seu respectivo número de dias de hospitalização (PAULA; CORRÊA; SILVA, 2019).

Os valores foram apresentados em Reais (BRL - R\$) e Dólares (USD - US\$). Para os valores em Dólares foi considerado a cotação do mês de julho de 2017 (período mediano do estudo) no valor de R\$3,1301.

Os dados desta pesquisa foram obtidos do prontuário eletrônico pelo programa *Business Intelligence*<sup>®</sup>, responsável pela coleta e organização destes dados, que após processamento foram exportados para o programa *Microsoft Excel*<sup>®</sup>, onde planilhas foram geradas e posteriormente analisadas pelo programa estatístico IBM SPSS Statistics versão 20.

Os resultados das variáveis contínuas foram descritos como mediana, média, desvio padrão (DP), dependendo da distribuição dos dados. O teste U de Mann-Whitney foi utilizado para comparação das médias. As variáveis categóricas foram comparadas com o teste de Exato de Fisher. Para todos os testes o valor de p menor que 0,05 foi considerado significativo, dentro do intervalo de confiança (IC) de 95%.

Esta pesquisa está vinculada ao projeto “Impacto clínico e econômico da resistência antimicrobiana nos custos hospitalares”, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina (Parecer nº 3.097.075) e Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (nº 97120618.3.3001.5231).

### 3.3 RESULTADOS

A amostra do estudo foi composta por 261 pacientes com hemoculturas positivas, e destes, 62,45% apresentaram microrganismos resistentes aos antimicrobianos em pelo menos uma hemocultura (HMC-MR).

Os resultados demonstraram predomínio de idosos, hospitalizações pelo SUS, internações por motivos clínicos e permanência em UTI por período superior a 15 dias. A resistência antimicrobiana aumentou em duas vezes as chances de mortalidade quando comparada aos pacientes com HMC-MS (Tabela 1).

**Tabela 1** – Associação das variáveis clínico-demográficas dos pacientes (N=261) de acordo com o perfil de sensibilidade das hemoculturas. Londrina-PR, 2019.

Variáveis	Total N (%)	Pacientes (261)		OR	IC 95%		p-valor*
		HMC-MR 163 (62,45)	HMC-MS 98 (37,55)				
<b>Idade</b>							
≥14 anos < 65 anos	115 (44,06)	66 (57,39)	49 (42,61)	1,4697	0,8873	2,4343	0,0854
≥ 65 anos	146 (55,94)	97 (66,44)	49 (33,56)				
<b>Tipo de convênio</b>							
Convênios/Particular	37 (14,18)	18 (48,65)	19 (51,35)	1,9374	0,9616	3,9035	0,0470
SUS	224 (85,82)	145 (64,73)	79 (35,27)				
<b>Tipo de internação</b>							
Cirúrgico	101 (38,70)	62 (61,39)	39 (38,61)	1,0768	0,6444	1,7994	0,4389
Clínico	160 (61,30)	101 (63,13)	59 (36,88)				
<b>Período de hospitalização</b>							
até 15 dias	119 (45,59)	71 (59,66)	48 (40,34)	1,2439	0,7524	2,0565	0,2346
> 15 dias	142 (54,41)	92 (64,79)	50 (35,21)				
<b>UTI</b>							
Não	70 (26,82)	33 (47,14)	37 (52,86)	2,3895	1,3659	4,1801	0,0017
Sim	191 (73,18)	130 (68,06)	61 (31,94)				
<b>Permanência UTI</b>							
até 15 dias	115 (60,21)	68 (59,13)	47 (40,87)	3,0609	1,5370	6,0959	< 0,001
> 15 dias	76 (39,79)	62 (81,58)	14 (18,42)				
<b>Desfecho clínico</b>							
Alta	147 (56,32)	80 (54,42)	67 (45,58)	2,2423	1,3265	3,7904	0,0016
Óbito	114 (43,68)	83 (72,81)	31 (27,19)				

Legenda: HMC-MR: Hemocultura por microrganismo resistente; HMC-MS: Hemocultura por microrganismo sensível; OR: Odds Ratio; IC 95%: Intervalo de Confiança; \*Teste Exato de Fisher.

Em relação ao tempo de hospitalização, não houve diferença na média deste período entre os pacientes com HMC-MR e HMC-MS ( $p=0,0629$ ). Já a permanência em UTI, a média de dias de hospitalização nesse setor para os pacientes com HMC-MR foi de 15,86 dias enquanto para os pacientes com HMC-MS foi de 8,48 dias (OR 3,0609; IC 1,5370-6,0959;  $p<0,001$ ). A infecção resistente esteve associada a aumento em 7,38 dias na média de permanência em UTI ( $p<0,001$ ).

No que diz respeito ao custo total e diário, ambos foram superiores entre os pacientes com HMC-MR (Tabela 2).

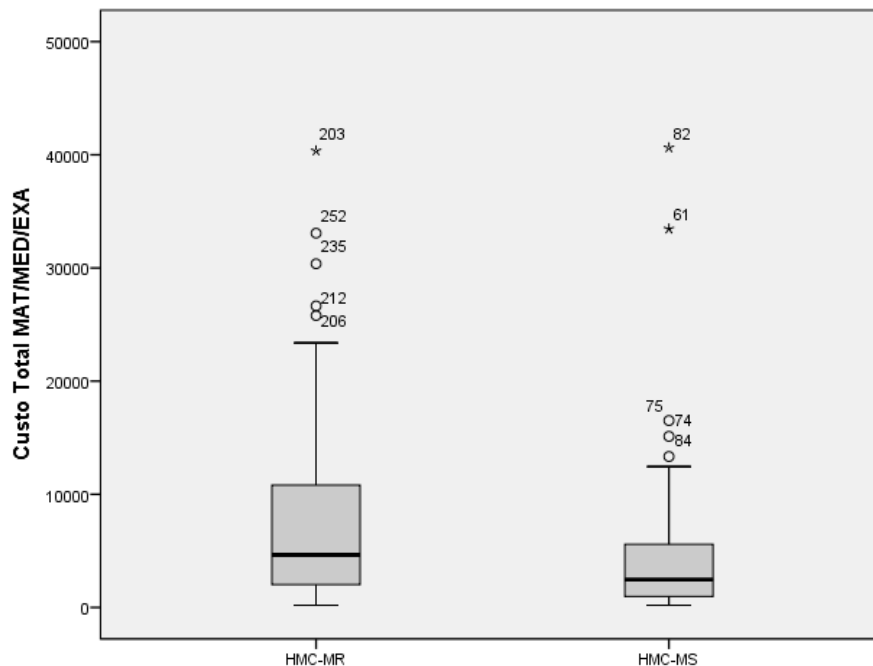
**Tabela 2** – Análise de associação das médias e medianas do custo direto (total e diário) em Reais (R\$) e Dólar (US\$), atribuídos à hospitalização de pacientes (N=261) de acordo com o resultado microbiológico das hemoculturas. Londrina-PR, 2019.

	Custo Direto Total				p-valor*	Custo Direto Diário				p-valor*
	HMC-MR		HMC-MS			HMC-MR		HMC-MS		
	Média (DP) Mediana R\$	Média (DP) Mediana US\$	Média (DP) Mediana R\$	Média (DP) Mediana US\$		Média (DP) Mediana R\$	Média (DP) Mediana US\$	Média (DP) Mediana R\$	Média (DP) Mediana US\$	
Materiais e medicamentos	5.676,86 (6.139,84) 3.396,54	1.813,63 (1.961,55) 1.085,12	3.306,01 (5.288,01) 1.544,31	1.056,20 (1.689,41) 493,37	<0,001	233,29 (356,02) 181,33	74,53 (113,74) 57,93	146,40 (148,48) 114,81	46,77 (47,44) 36,68	<0,001
Antimicrobianos	2.013,45 (3.316,28) 866,75	643,25 (1.059,48) 276,90	1.145,13 (2.282,39) 440,19	365,84 (729,17) 140,63	0,001	74,47 (155,87) 47,20	23,79 (49,80) 15,08	41,00 (42,47) 31,14	13,10 (13,57) 9,95	0,001
Exames	1.774,01 (2.252,81) 1.257,82	566,76 (719,72) 401,85	1.106,86 (1.352,33) 701,92	353,62 (432,04) 224,25	<0,001	107,39 (419,57) 53,98	34,31 (134,04) 17,24	58,87 (64,75) 41,74	18,81 (20,69) 13,33	0,006
Integral**	7.450,87 (7.192,43) 4.638,03	2.380,39 (2.297,83) 1.481,75	4.412,87 (5.994,37) 2.469,41	1.409,82 (1.915,07) 788,92	<0,001	340,68 (606,13) 256,92	108,84 (193,64) 82,08	205,27 (174,29) 166,20	65,58 (55,68) 53,10	<0,001

Legenda: HMC-MR: Hemocultura por microrganismo resistente; HMC-MS: Hemocultura por microrganismo sensível; DP: Desvio padrão; R\$: Reais; US\$: Dólar; \*Teste de Mann-Whitney; Integral\*\*: somatória dos custos materiais e medicamentos e exames; Valor do Dólar = R\$3,1301.

Pacientes com HMC-MR apresentaram maior custo direto (total e diário) na hospitalização ( $p < 0,001$ ), quando comparados a pacientes com HMC-MS. A soma do custo direto total para todos os pacientes com HMC-MR foi de R\$1.214.491,35 e para os pacientes com HMC-MS foi de R\$432.461,31. Apesar da diferença estatística é possível observar a variabilidade na distribuição de valores gastos na internação dos pacientes, bem como a ocorrência de valores extremos em ambos os grupos (Figura 1).

**Figura 1** – Distribuição dos custos diretos totais em Reais atribuídos à hospitalização de pacientes (N=261) de acordo com o perfil de sensibilidade das hemoculturas. Londrina-PR, 2019.



Legenda: HMC-MR: Hemocultura por microrganismo resistente; HMC-MS: Hemocultura por microrganismo sensível; MAT: materiais; MED: medicamentos; EXA: exames.

Foram isolados 997 microrganismos das hemoculturas coletadas dos pacientes do estudo, sendo 679 (68,10%) microrganismos sensíveis aos antimicrobianos e 318 (31,90%) microrganismos resistentes, considerando que alguns pacientes apresentaram mais de um resultado positivo em hemocultura. (Tabela 3).



**Tabela 3** – Distribuição dos microrganismos isolados nas hemoculturas (N=997) de acordo com o perfil de sensibilidade dos antimicrobianos. Londrina-PR, 2019.

<b>Microrganismos</b>	<b>Total N (%)</b>	<b>Resistentes aos antimicrobianos 318 (31,89%)</b>
<i>Serratia marcescens</i>	7 (0,70)	0
<i>Streptococcus</i> spp	15 (1,50)	0
Outros	20 (2,01)	2 (0,63)
<i>Providencia stuartii</i>	30 (3,01)	5 (1,57)
<i>Proteus mirabilis</i>	35 (3,51)	3 (0,94)
<i>Enterobacter (cloacae e spp)</i>	64 (6,42)	29 (9,12)
<i>Enterococcus</i> spp	76 (7,62)	8 (2,52)
<i>Staphylococcus aureus</i>	80 (8,02)	16 (5,03)
<i>Escherichia coli</i>	81 (8,12)	34 (10,69)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	113 (11,33)	23 (7,23)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	179 (17,95)	59 (18,55)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	297 (29,79)	139 (43,71)

Quanto ao perfil de resistência antimicrobiana 57,55% (183) eram resistentes aos carbapenêmicos, 34,90% (111) possuíam resistência às cefalosporinas, fluorquinolonas e aminoglicosídeos, 5,03% (16) eram *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina (MRSA) e 2,52% (8) *Enterococcus* spp resistente à vancomicina (VRE).

### 3.4 DISCUSSÃO

Os resultados demonstraram que a resistência antimicrobiana esteve presente em mais da metade dos pacientes que apresentaram hemoculturas positivas para bactérias. Este dado se iguala a estudo brasileiro que analisou a prevalência e o perfil de sensibilidade antimicrobiana em hemoculturas de pacientes internados em UTI. Entre as hemoculturas positivas, 76,5% apresentavam bactérias multirresistentes (FERNANDES *et al.*, 2018).

Entre os fatores que estiveram associados às HMC-MR, a hospitalização pelo SUS pode ser justificada pelo tipo de acomodação ofertada aos pacientes deste convênio, os quais ficam internados em enfermarias que possuem de 5 a 8 leitos na instituição onde o estudo foi realizado, sendo que as acomodações ofertadas aos pacientes de convênios e particulares variam de 1 a 2 leitos. O maior número de pacientes em enfermarias do SUS pode dificultar a prática de medidas de precaução de contato e isolamento, recomendadas aos pacientes infectados ou colonizados por MOMR (SIEGEL *et al.*, 2007).

Outro motivo pode ser justificado pelo perfil de gravidade de pacientes internados pelo SUS quando comparados aos hospitalizados por convênio ou particular. Estes últimos apresentam acesso direto aos serviços de saúde e usualmente procuram atendimento por quadro clínico de baixa complexidade. Já os pacientes assistidos pelo SUS, nessas mesmas condições, procuram as Unidades Básicas de Saúde ou as Unidades de Pronto Atendimento, para posteriormente serem encaminhados aos hospitais secundários e terciários diante do agravamento e complexidade do quadro.

Neste estudo, as HMC-MR não foram associadas a permanência hospitalar por período prolongado quando comparado aos pacientes com HMC-MS. Corroborando com estes achados, estudo europeu apresentou uma mediana de permanência hospitalar de nove dias para infecção por MOMR e oito dias para microrganismo sensíveis aos antimicrobianos, mostrando menor impacto da resistência no aumento de dias de hospitalização (TOUAT *et al.*, 2019). A ausência na diferença do período de hospitalização também pode ser justificada considerando que no estudo atual todos os pacientes apresentavam HMC positivas, o que já indica um caso grave de infecção, independente do perfil de sensibilidade.

Outro fator associado a HMC-MR na presente pesquisa foi a hospitalização em UTI, com destaque para o período superior a 15 dias. O aumento nos dias de permanência em UTI pode ser tanto causa quanto consequência da resistência antimicrobiana. Infecções desencadeadas por MOMR geram falhas terapêuticas que podem agravar o quadro clínico do paciente, necessitando de cuidados intensivos. Por outro lado, longas internações em UTI demandam mais procedimentos invasivos devido à criticidade do paciente, consequentemente aumentam a exposição ao ambiente hospitalar e aos riscos de colonização/infecção por MOMR.

A hospitalização em UTI normalmente se destina a pacientes graves, em uso de antimicrobianos, o que favorece a pressão de seleção de cepas resistentes e consequentemente maior prevalência de MOMR neste ambiente. Corroborando este resultado, estudo mostrou que a resistência antimicrobiana foi mais frequente entre os pacientes internados em UTI e o tempo de permanência apresentou média de 12 dias (BRIXNER *et al.*, 2019).

A mortalidade apresentada neste estudo foi significativamente maior entre os pacientes com HMC-MR. Estudo epidemiológico realizado no mesmo município da atual pesquisa mostrou que tanto a infecção como a colonização por MOMR foram associados a elevada mortalidade entre os pacientes hospitalizados, respectivamente 44,7% e 45,2% (SOUZA *et al.*, 2015).

Na União Europeia, a resistência antimicrobiana é responsável por cerca de 25.000 mortes anualmente, apresentando custos adicionais nos cuidados de saúde e perda de produtividade no valor de pelo menos 1.500 milhões de euros (CHAN, 2015).

No presente estudo observou-se que os custos diretos atribuídos à hospitalização foram maiores em pacientes com HMC-MR, e aproximadamente duas vezes o valor da hospitalização de pacientes HMC-MS. Estes custos englobaram os medicamentos, exames e materiais utilizados no cuidado ao paciente. Todos eles foram superiores entre os pacientes com HMC-MR, mostrando que a resistência não impacta somente nos custos com antimicrobianos. Este resultado pode indicar que um paciente com infecção resistente realiza mais exames, tanto de imagens quanto laboratoriais, bem como recebem cuidados que requeiram materiais mais custosos, em maior quantidade e por tempo prolongado. Neste estudo, o gasto excedente com os pacientes com HMC-MR foi de R\$782.030,04 (US\$249.841,87) em comparação aos pacientes com HMC-MS.

Custos hospitalares excessivos também foram observados em estudo cujo custo total da resistência antimicrobiana atingiu €109,3 milhões e o valor médio por diária hospitalar entre os pacientes com infecções resistentes foi de €1,103 milhões (TOUAT *et al.*, 2019).

Em relação aos custos hospitalares com antimicrobianos, estudo realizado entre pacientes com diagnóstico de infecção de corrente sanguínea por MRSA também mostrou que o custo total do tratamento antimicrobiano foi maior para os

pacientes com infecção resistente (US\$1.061,01) do que quando comparados aos pacientes com infecção sensível (US\$829,40) (DE OLIVEIRA; DE PAULA; ROCHA, 2015).

Atualmente, a resistência antimicrobiana é um dos problemas de saúde pública mais grave e apresenta grandes consequências para a sociedade. O impacto dessa complicação infecciosa no ambiente hospitalar se traduz em elevada mortalidade e aumento dos custos diretos da hospitalização.

Os gastos com a saúde vêm crescendo em ritmo acelerado, podendo afetar inclusive a sustentabilidade dos sistemas de saúde, tanto privados como públicos. Nos últimos anos houve aumento expressivo das despesas do SUS com medicamentos, passando de 14,3 bilhões de reais em 2010 para quase R\$20 bilhões em 2015 (VIEIRA, 2018).

O tratamento com antimicrobianos, além de onerar os gastos públicos, é considerado uma grande preocupação a nível global quando utilizado de forma inadequada. Com a resistência antimicrobiana em ascensão, os tratamentos estão se tornando menos eficazes e as infecções persistentes e até mesmo incuráveis (BRITISH SOCIETY FOR ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY, 2018).

Estes dados evidenciam a necessidade de investir em protocolos institucionais como o *Antimicrobial Stewardship*, para uso consciente dos antimicrobianos no tratamento das infecções hospitalares. Tal prática contribui para redução da seleção de microrganismos resistentes e custos, além de promover a saúde dos pacientes. Estudo mostrou que hospitais que adotam tais programas apresentaram redução de 85% nos gastos hospitalares e 92% nos custos com antimicrobianos, sendo o principal fator de economia a queda no período de hospitalização (NATHWANI *et al.*, 2019).

O conhecimento destas consequências por gestores e profissionais da área de saúde pode incentivá-los a adotar medidas custo efetivas para a prevenção da resistência antimicrobiana neste ambiente e consequentemente contribuir para melhorar a gestão dos recursos financeiros. Investir em ações educativas para o uso adequado de antimicrobianos, controle e prevenção de MOMR pode reduzir de forma significativa e sustentada a economia nos custos hospitalares e melhorar a qualidade da assistência à saúde.

### **3.5 CONCLUSÃO**

A resistência antimicrobiana, detectada nos agentes etiológicos de hemoculturas, foi associada à aspectos clínicos como hospitalização prolongada em unidade de terapia intensiva e aumento da mortalidade, bem como nos aspectos econômicos, cujos custos diretos da hospitalização foram maiores em pacientes com HMC-MR, e aproximadamente duas vezes o valor da hospitalização de pacientes HMC-MS.

### 3.6 REFERÊNCIAS

1. ANVISA. Critérios Diagnósticos de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde/Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Caderno 2: Critérios Diagnósticos de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde**, p. 1–86, 2017.
2. BRITISH SOCIETY FOR ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY. **ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP FROM PRINCIPLES TO Practice**, p. 1–347, 2018.
3. BRIXNER; B. *et al.* ORIGINAL, A. intensiva : estudo retrospectivo em um hospital de ensino Bloodstream infections in intensive care unit : retrospective. p. 1–7, 2019.
4. CHAN, M. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. **World Health Organization**, p. 28, 2015.
5. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Antibiotic Use in the United States, 2017: Progress and Opportunities. **US Department of Health and Human Services** , p. 1–40, 2017.
6. DA COSTA, A. L. P.; SILVA JUNIOR, A. C. S. Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura. **Estação Científica (UNIFAP)**, v. 7, n. 2, p. 45, 2017.
7. DE OLIVEIRA, A. C.; DE PAULA, A. O; ROCHA, R. F. Custos com antimicrobianos no tratamento de pacientes com infecção. **Avances en Enfermería**, v. 33, n. 3, p. 352–361, 2015.
8. FERNANDES, D. D. *et al.* Hemocultura em Unidade de Terapia Intensiva: prevalência, perfil de solicitações e susceptibilidade microbiana em um hospital do Sudoeste da Bahia. **Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde/Brazilian Journal of Health Research**, v. 20, n. 3, p. 85–94, 2018.
9. INTERAGENCY COORDINATION GROUP ON ANTIMICROBIAL RESISTANCE. Antimicrobial resistance: Invest in innovation and research, and boost R&D and access **IACG discussion paper**. n. June, 2018.
10. NATHWANI, D. *et al.* Antimicrob Resist Infect Control. (2019) 8: 35. <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0471-0>, 2019.
11. PAULA, S. DE.; CORRÊA, V.; SILVA, A. DA. A contabilidade de custos e seu destaque na gestão. **Organizações e Sociedade**, v. 8, n. 9, p. 125, 2019.
12. SOUZA, E. S. *et al.* Mortalidade e riscos associados a infecção relacionada à assistência à saúde. **Texto e Contexto Enfermagem**, v. 24, n. 1, p. 220–228, 2015.

13. SIEGEL, J. *et al.* Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings 2007. p. 226, actualized 2019.
14. TOUAT, M. *et al.* A Payer Perspective of the Hospital Inpatient Additional Care Costs of Antimicrobial Resistance in France: A Matched Case–Control Study. **Applied Health Economics and Health Policy**, v. 17, n. 3, p. 381–389, 2019.
15. VIEIRA, F. S. Evolução do gasto com medicamentos do sistema único de saúde no período de 2010 a 2016 - TP 2356. **Rio de Janeiro**, p. 7–10, 2018.

#### **4 CONCLUSÕES / CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A positividade em hemoculturas e a resistência antimicrobiana detectada nos agentes etiológicos mostraram impacto negativo tanto nas variáveis clínicas dos pacientes, evidenciado por período prolongado de hospitalização, internação em unidade de terapia intensiva e aumento na mortalidade, quanto nos aspectos econômicos, apontado pelo aumento dos custos diretos da hospitalização.

O conhecimento dos custos das infecções e resistência antimicrobiana no âmbito hospitalar é de fundamental importância para os gestores e profissionais da área da saúde. Contribui para melhor gestão dos recursos em saúde a fim de adotar medidas custo-efetivas para a prevenção das infecções e resistência antimicrobiana.

Investir no controle das infecções e uso racional de antimicrobianos pode contribuir para reduzir o impacto clínico e econômico da resistência antimicrobiana nas instituições de saúde.



## APÊNDICE A

### TERMO DE CONFIABILIDADE E SIGILO

#### TERMO DE CONFIABILIDADE E SIGILO

Eu Nayane Laine Paglione Dias, nacionalidade brasileira, estado civil casada, profissão enfermeira, inscrita no CPF sob o nº 391.306.058-81, abaixo firmado, assumo o compromisso de manter confidencialidade e sigilo sobre todas as informações técnicas e outras relacionadas ao projeto de pesquisa intitulado “**IMPACTO CLÍNICO E ECONÔMICO DA RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA NOS CUSTOS HOSPITALARES**”, a que tiver acesso nas dependências do hospital, da Irmandade da Santa Casa de Londrina.

Por este termo de confidencialidade e sigilo comprometo-me:

1. A não utilizar as informações confidenciais a que tiver acesso, para gerar benefício próprio exclusivo e/ou unilateral, presente ou futuro, ou para o uso de terceiros;
2. A não efetuar nenhuma gravação ou cópia da documentação confidencial a que tiver acesso;
3. A não apropriar-me de material confidencial e/ou sigiloso da tecnologia que venha a ser disponível;
4. A não repassar o conhecimento das informações confidenciais, responsabilizando-me por todas as pessoas que vierem a ter acesso às informações, por meu intermédio, e obrigando-me, assim, a ressarcir a ocorrência de qualquer dano e / ou prejuízo oriundo de uma eventual quebra de sigilo das informações fornecidas.

Neste Termo, as seguintes expressões serão assim definidas:

Informação Confidencial significará toda informação revelada através da apresentação da tecnologia, a respeito de, ou, associada com a Avaliação, sob a forma escrita, verbal ou por quaisquer outros meios.

Informação Confidencial inclui, mas não se limita, à informação relativa às operações, processos, planos ou intenções, informações sobre produção, instalações, equipamentos, segredos de negócio, segredo de fábrica, dados, habilidades especializadas, projetos, métodos e metodologia, fluxogramas, especializações, componentes, fórmulas, produtos, amostras, diagramas, desenhos de esquema industrial, patentes, oportunidades de mercado e questões relativas a negócios revelados da tecnologia supra mencionada.

Avaliação significará todas e quaisquer discussões, conversações ou negociações entre, ou com as partes, de alguma forma relacionada ou associada com a apresentação da dos itens “indicar”, acima mencionados.

Pelo não cumprimento do presente Termo de Confidencialidade e Sigilo, fica o abaixo assinado ciente de todas as sanções judiciais que poderão advir.

Londrina, 30 de outubro de 2018.

Ass. \_\_\_\_\_  
 Nome da Pesquisadora Responsável

## ANEXO A

### APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE LONDRINA – UEL



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** IMPACTO CLÍNICO E ECONÔMICO DA RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA NOS CUSTOS HOSPITALARES

**Pesquisador:** NAYANE LAINE PAGLIONE DIAS

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 97120618.3.3001.5231

**Instituição Proponente:** Universidade Estadual de Londrina - UEL

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.097.075

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se Projeto Original de Centro de Centro Colaborador com Parecer Consubstanciado aprovado sob o nº 2.951.257 /Irmandade da Santa Casa de Londrina em 09/10/2018. O estudo retrospectivo, transversal com abordagem quantitativa vinculado ao Programa de Pós Graduação em Enfermagem, será realizado em um hospital filantrópico, localizado no Norte do Paraná, envolvendo pacientes adultos (idade maior /igual a 18 anos) com infecção hospitalar e internados no período de janeiro de 2017 a janeiro de 2018. As variáveis estudadas serão: sexo, idade, período de hospitalização, principal diagnóstico conforme CID 10 (Catálogo Internacional de Doenças), desenvolvimento de IRAS, evolução para sepse, procedimentos invasivos, cirurgias, terapia antimicrobiana, culturas microbiológicas, perfil de sensibilidade dos microrganismos, e desfecho clínico (sobreviventes e não sobreviventes). O método utilizado para estimativa do custo da hospitalização, os valores das diárias dos pacientes inseridos no estudo serão cedidos pelo setor financeiro da instituição que utiliza a metodologia de custeio por absorção. Para realização dos cálculos serão considerados os custos diretos de cada paciente (quadro próprio de funcionários, serviços terceirizados, materiais, medicamentos, telefone, depreciação de equipamentos, entre outros) e os custos indiretos por meio do rateio (transporte, centro de material, nutrição, dietética, laboratório clínico, exames de imagem, limpeza, lavanderia, transporte, segurança, entre outros). O custo da terapia antimicrobiana será calculado individualmente, considerando o valor da dose unitária correspondente à apresentação do fármaco



Centro de Ética em  
Pesquisas Envolvendo  
Seres Humanos

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE  
LONDRINA - UEL



Continuação do Parecer: 3.097.075

e o período de uso. As perdas do preparo do medicamento para cada paciente não serão mensuradas. Após efetivação dos cálculos todos os valores serão apresentados em moeda nacional e em dólar (US\$). Serão critérios de inclusão os dos prontuários: pacientes internados para diagnóstico/ tratamento independente da patologia, possuir idade mínima de 18 anos sem limite para idade máxima, diagnóstico de infecção hospitalar com comprovação microbiológica por cultura e teste de sensibilidade aos antimicrobianos. Serão excluídos os prontuários de pacientes que não possuem diagnóstico de infecção hospitalar com comprovação microbiológica e teste de sensibilidade aos antimicrobianos. O estudo levanta o seguinte problema: Qual o impacto econômico da resistência antimicrobiana nos custos da internação em hospital filantrópico de alta complexidade? E a hipótese é de que os custos com a hospitalização de pacientes com infecções por microrganismos resistentes aos antimicrobianos são superiores às infecções desencadeadas por microrganismos que respondem a terapêutica antimicrobiana padrão.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

##### **Objetivo Primário:**

- Avaliar o impacto econômico da resistência antimicrobiana nos custos da internação em hospital filantrópico de alta complexidade.

##### **Objetivos Secundários:**

- Identificar os pacientes com culturas microbiológicas positivas durante hospitalização;
- Analisar o perfil de sensibilidade aos antimicrobianos;
- Comparar os dados clínicos e os custos atribuídos à infecção entre pacientes com infecção sensível e resistente aos antimicrobianos.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Segundo a pesquisadora o estudo tem como fonte de dados os prontuários e não propõe intervenções aos participantes da pesquisa, sendo assim, não oferecerá riscos aos mesmos. E os benefícios citados são: o conhecimento das implicações da resistência antimicrobiana no âmbito hospitalar que é e fundamental importância para os gestores e profissionais da área da saúde, pois pode contribuir para a reflexão sobre a resistência antimicrobiana e suas possíveis consequências, auxiliando-os a adotarem medidas preventivas para a redução do impacto biológico, social e econômico da resistência antimicrobiana no ambiente hospitalar. O conhecimento do impacto econômico da resistência antimicrobiana pode contribuir para melhor gestão dos recursos em saúde e a adoção de medidas custo-efetivas para prevenção das infecções e resistência antimicrobiana.



Continuação do Parecer: 3.097.075

e o período de uso. As perdas do preparo do medicamento para cada paciente não serão mensuradas. Após efetivação dos cálculos todos os valores serão apresentados em moeda nacional e em dólar (US\$). Serão critérios de inclusão os dos prontuários: pacientes internados para diagnóstico/ tratamento independente da patologia, possuir idade mínima de 18 anos sem limite para idade máxima, diagnóstico de infecção hospitalar com comprovação microbiológica por cultura e teste de sensibilidade aos antimicrobianos. Serão excluídos os prontuários de pacientes que não possuem diagnóstico de infecção hospitalar com comprovação microbiológica e teste de sensibilidade aos antimicrobianos. O estudo levanta o seguinte problema: Qual o impacto econômico da resistência antimicrobiana nos custos da internação em hospital filantrópico de alta complexidade? E a hipótese é de que os custos com a hospitalização de pacientes com infecções por microrganismos resistentes aos antimicrobianos são superiores às infecções desencadeadas por microrganismos que respondem a terapêutica antimicrobiana padrão.

**Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:**

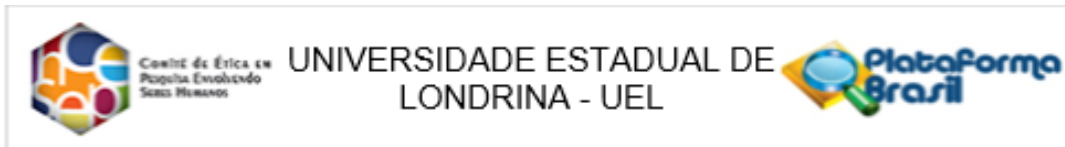
- Avaliar o impacto econômico da resistência antimicrobiana nos custos da internação em hospital filantrópico de alta complexidade.

**Objetivos Secundários:**

- Identificar os pacientes com culturas microbiológicas positivas durante hospitalização;
- Analisar o perfil de sensibilidade aos antimicrobianos;
- Comparar os dados clínicos e os custos atribuídos à infecção entre pacientes com infecção sensível e resistente aos antimicrobianos.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Segundo a pesquisadora o estudo tem como fonte de dados os prontuários e não propõe intervenções aos participantes da pesquisa, sendo assim, não oferecerá riscos aos mesmos. E os benefícios citados são: o conhecimento das implicações da resistência antimicrobiana no âmbito hospitalar que é de fundamental importância para os gestores e profissionais da área da saúde, pois pode contribuir para a reflexão sobre a resistência antimicrobiana e suas possíveis consequências, auxiliando-os a adotarem medidas preventivas para a redução do impacto biológico, social e econômico da resistência antimicrobiana no ambiente hospitalar. O conhecimento do impacto econômico da resistência antimicrobiana pode contribuir para melhor gestão dos recursos em saúde e a adoção de medidas custo-efetivas para prevenção das infecções e resistência antimicrobiana.



Continuação do Parecer: 3.097.075

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

LONDRINA, 20 de Dezembro de 2018

---

**Assinado por:**

**Alexandrina Aparecida Maciel Cardelli  
(Coordenador(a))**

**ANEXO B**

**APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA IRMANDADE DA SANTA CASA DE  
LONDRINA- BIOISCAL**



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** IMPACTO CLÍNICO E ECONÔMICO DA RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA NOS CUSTOS HOSPITALARES

**Pesquisador:** NAYANE LAINE PAGLIONE DIAS

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 97120618.3.0000.0099

**Instituição Proponente:** Irmandade da Santa Casa de Londrina

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 2.951.257

**Apresentação do Projeto:**

Impacto econômico da resistência antimicrobiana nos custos hospitalares

**Objetivo da Pesquisa:**

Avaliar o impacto econômico da resistência antimicrobiana nos custos da internação em hospital filantrópico de alta complexidade.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Esta pesquisa tem como fonte de dados os prontuários e não propõe intervenções aos pacientes, sendo assim, não oferecerá riscos aos mesmos.

O conhecimento das implicações da resistência antimicrobiana no âmbito hospitalar é de fundamental importância para os gestores e profissionais

da área da saúde, pois contribui para os profissionais refletirem sobre a resistência antimicrobiana e suas possíveis consequências, auxiliando-os a

adotar medidas preventivas com o objetivo de contribuir para a redução do impacto biológico, social e econômico da resistência antimicrobiana no

ambiente hospitalar. O impacto econômico da resistência antimicrobiana pode contribuir para melhor gestão dos recursos em saúde a fim de adotar

medidas custo-efetivas para prevenção das infecções e resistência antimicrobiana.



IRMANDADE DA SANTA CASA  
DE LONDRINA - PR



Continuação do Parecer: 2.951.257

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Projeto de dissertação de mestrado de Enfermagem da Universidade Estadual de Londrina. Projeto retrospectivo com o objetivo de avaliar o impacto econômico da resistência antimicrobiana nos custos da internação no Hospital Santa Casa. As variáveis clínicas e de custo serão levantadas a partir de prontuários eletrônicos de pacientes adultos com infecção hospitalar e internados no período de janeiro de 2017 a janeiro de 2018.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Apresentação de todos os termos obrigatórios.

**Recomendações:**

- Inclusão do médico responsável pela CCIH como integrante da equipe do projeto;
- Fazer uma devolutiva para a Instituição, no que concerne aos principais resultados e conclusões observadas no estudo, os quais poderiam fornecer subsídios para pesquisas futuras na instituição e/ ou protocolos clínicos para a redução dos custos associados ao uso de antimicrobianos.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Sem pendências

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Favor retirar a carta de aprovação no BIOISCAL e observar que conforme a Resolução CNS 466/12, informamos que deverá ser comunicado, por escrito, qualquer modificação que ocorrer no desenvolvimento da pesquisa, e segundo esta resolução citada, no art. XI item d, deve ser encaminhado a este Comitê, relatório parcial semestral e final da pesquisa.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1208720.pdf	27/08/2018 15:52:42		Aceito
Outros	CartaAutorizacao.pdf	27/08/2018 15:51:40	NAYANE LAINE PAGLIONE DIAS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.docx	27/08/2018 15:50:18	NAYANE LAINE PAGLIONE DIAS	Aceito
Folha de Rosto	FolhaRosto.pdf	27/08/2018 15:46:06	NAYANE LAINE PAGLIONE DIAS	Aceito



Continuação do Parecer: 2.951.257

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

LONDRINA, 09 de Outubro de 2018

---

**Assinado por:**  
**KAREN BARROS PARRON FERNANDES**  
(Coordenador(a))