

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
ESCOLA DE ENFERMAGEM

Adriana Oliveira de Paula

**CUSTOS COM ANTIMICROBIANOS NO TRATAMENTO DE  
PACIENTES COM INFECÇÃO DA CORRENTE SANGUÍNEA EM  
UMA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA**

Belo Horizonte  
2011

Adriana Oliveira de Paula

**CUSTOS COM ANTIMICROBIANOS NO TRATAMENTO DE  
PACIENTES COM INFECÇÃO DA CORRENTE SANGUÍNEA EM  
UMA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Enfermagem.

Área de concentração: Saúde e Enfermagem

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Adriana C. Oliveira

Belo Horizonte  
2011

Este trabalho se constitui em um subprojeto da pesquisa intitulada “Perfil epidemiológico dos microrganismos multirresistentes em um hospital universitário”, coordenado pelo orientador deste estudo e líder do Núcleo de Estudos e Pesquisas em Infecções Relacionadas ao Cuidar em Saúde (NEPIRCS/CNPq).

Auxílio Financeiro: Bolsa concedida pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).



**Universidade Federal de Minas Gerais**  
**Escola de Enfermagem**  
**Programa de Pós Graduação**

Dissertação intitulada “Custos com antimicrobianos no tratamento de pacientes com infecção da corrente sanguínea em uma Unidade de Terapia Intensiva”, da mestranda Adriana Oliveira de Paula, defendida e aprovada pela banca examinadora constituída pelos seguintes professores:

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Adriana Cristina de Oliveira  
Escola de Enfermagem/UFMG  
Orientadora

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Milca Severino  
Faculdade de Enfermagem/UFG  
Examinadora

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Daclé Vilma Carvalho  
Escola de Enfermagem/UFMG  
Examinadora

Belo Horizonte, 25 de novembro de 2011

Av. Alfredo Balena, 190 – Belo Horizonte, Minas Gerais – 30.130-100 – Brasil.  
Tel (fax): 31-3409-9853

À Teresa Raquel Pinto Campos (*in memoriam*). Você estará para sempre presente em meu coração, prima!

Aos meus pais, Vilma e Afonso, pelo carinho, apoio, incentivo e palavras de conforto durante toda minha vida. Muito obrigada por tudo!

## AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo dom da vida, pelas oportunidades, pelas conquistas e pelas pessoas maravilhosas que colocou em meu caminho.

À minha orientadora Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Adriana Cristina de Oliveira, pelos ensinamentos e confiança dispensados em todos esses anos de convivência. Obrigada pela compreensão nos momentos difíceis e pelas cobranças nos momentos necessários.

À minha irmã Andréia, por estar sempre presente durante esta caminhada e, principalmente, pelos conselhos.

Ao meu “irmão”, Alexandre, por se preocupar tanto comigo e por estar sempre presente desejando o meu bem.

Ao Dr. Rodrigo Farnetano e à toda equipe da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital Mater Dei (enfermeiras: Camila, Marina e Pâmela, Dr.<sup>a</sup> Silvana e secretária Fabiane), por terem aberto as portas para esta pesquisa, pela confiança e pela colaboração em todos os momentos necessários.

Ao Dr. Frederico Bruzzi, à farmacêutica Deborah, ao Sérgio do almoxarifado e a todos os funcionários do Hospital Mater Dei, por me ajudarem em diversos momentos do trabalho.

Aos membros do Núcleo de Estudos e Pesquisa de Infecções Relacionadas ao Cuidar em Saúde (NEPIRCS), particularmente às Professoras Allana, Ana Lúcia, Mário e Vânia, e demais colegas enfermeiras Camila, Henriqueta, Juliana, Maíra, Marlene e Quésia, pelas contribuições, sugestões e partilha do conhecimento.

Aos colegas do mestrado, essa “Grande Família”. Fazer parte desta turma foi essencial para superar as dificuldades e avançar sempre. Em especial, a Dani Soares, Hellen, Hoberdan, Josiane, Roberta, Delma, Raíssa e Angélica.

Aos funcionários do HC/UFMG, principalmente da Central de Material e Esterilização (enfermeiras: Ivone, Poliana, Rosângela e Vanda) e do 7º andar, por me receberem tão bem durante o estágio docente, pelos ensinamentos e pelas conversas.

Aos professores da EE/UFMG que estiveram presentes durante esses últimos dois anos, especialmente os professores da Pós-graduação e do Departamento de Enfermagem Básica.

Aos amigos do Santa Maria, Caroline, Fred, Poliana e Pollyanna, exemplos de força, determinação e companheirismo.

Aos amigos que me ajudaram em vários momentos, especialmente durante o período do mestrado: Iza, Lidy, Eline, Fernanda e Anne.

A toda minha família, especialmente ao Tio Gilson, pelo grande incentivo, à Lola, pela ajuda nas férias, e a todos de Resende Costa, pela torcida e carinho.

Àqueles que contribuíram, de forma direta ou indireta, para o desenvolvimento desta pesquisa e torceram pela minha conquista.

Aos pacientes, que, apesar das complicações e dos agravos sofridos, contribuíram de forma essencial para a realização deste trabalho. Ainda assim, nosso pesar pelo que passaram e nossa eterna gratidão por possibilitarem o repensar da nossa prática profissional.

## Resumo

PAULA, A.O. Custos com antimicrobianos no tratamento de pacientes com infecção da corrente sanguínea em uma Unidade de Terapia Intensiva, 2011. 116f. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) - Escola de Enfermagem, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2011.

A infecção da corrente sanguínea (ICS) é uma das infecções relacionadas à assistência em saúde de maior relevância, devido a sua alta prevalência, morbimortalidade, aos custos associados e, principalmente, à possibilidade de prevenção. Dentre os principais microrganismos a elas associados, ressalta-se o *Staphylococcus aureus*, sobretudo aqueles resistentes. Os custos relacionados ao tratamento antimicrobiano de pacientes com ICS causada por microrganismos resistentes têm sido pouco explorados. Diante disto, objetivou-se comparar os custos com o tratamento antimicrobiano de pacientes com infecção da corrente sanguínea causada por *Staphylococcus aureus* resistentes com os custos decorrentes do tratamento envolvendo *Staphylococcus aureus* sensíveis. Trata-se de um estudo epidemiológico do tipo coorte histórica, realizado em uma Unidade de Terapia Intensiva de um hospital geral, de alta complexidade e privado de Belo Horizonte. A população do estudo foi composta por todos os pacientes que receberam o diagnóstico de ICS por *Staphylococcus aureus*, com base nos critérios estabelecidos pelo National Healthcare Safety Network do Centers for Disease Control and Prevention, no período de março de 2007 a março de 2011. Para a coleta dos dados, as informações sobre a ocorrência da ICS e o número de doses dos antimicrobianos utilizadas no tratamento foram obtidas por meio dos prontuários dos pacientes e dos registros da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar. Aquelas referentes aos custos foram calculadas de acordo com o Guia Farmacêutico Brasíndice. Os dados foram analisados no programa de estatístico SPSS. Realizaram-se análise descritiva, univariada e regressão linear. Fizeram parte do estudo 62 pacientes, sendo 31 incluídos no grupo de pacientes com ICS causada por *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina e 31 incluídos no grupo com ICS por *Staphylococcus aureus* sensível à oxacilina. Dentre os fatores de risco para ocorrência de ICS por MRSA, a colonização por microrganismos resistentes mereceu destaque ( $p < 0.05$ ). Observou-se que a resistência bacteriana esteve relacionada a uma maior taxa de mortalidade ( $p = 0,025$ ), assim como o maior tempo de permanência na Unidade de Terapia Intensiva e na instituição ( $p = 0,001$ ). Os antibióticos mais utilizados para o tratamento empírico das infecções foram: vancomicina (69,4%), polimixina (46,8%), ertapenem (29,0%) e meropenem (24,2%). Para o tratamento direcionado foram: vancomicina (45,2%) e oxacilina (40,3%). O tempo médio de duração do tratamento foi de oito dias, independente do grupo no qual o paciente estava inserido. Em relação aos custos, na análise multivariada o perfil de sensibilidade do microrganismo permaneceu estatisticamente significativo, revelando que o custo do tratamento empírico e o custo total foram maiores para pacientes com MRSA. O direcionamento de antimicrobianos após o resultado de cultura diminuiu os custos significativamente ( $p = 0,001$ ). Conclui-se que a resistência bacteriana além de influenciar as taxas de mortalidade dos pacientes com ICS, pode exercer importante papel sobre os custos com tratamento antimicrobiano destes. Destaca-se que estes custos podem variar em virtude do agente causal, do perfil de resistência dele, do tempo de tratamento e da dose utilizada, dentre outros fatores.

**Descritores:** Resistência a Medicamentos. Custos de Medicamentos. Infecções bacterianas. Enfermagem.



## Abstract

PAULA, A. O. Cost of antimicrobial treatment in patients with bloodstream infection in an intensive care unit. 2011. 116 s. Master of Science degree dissertation (Master's degree in nursing) - School of Nursing, Minas Gerais Federal University, Belo Horizonte, 2011.

Bloodstream infections (BSI) are one of the most relevant healthcare associated infections (HAI), because of its high prevalence, morbimortality, associated costs and, especially, the possibility of prevention. Between the main microorganisms associated with them, it is emphasized *Staphylococcus aureus*, especially those resistant. Costs related to the antimicrobial treatment of patients with BSI caused by resistant microorganisms are not well known. Thus, this study aimed to compare the costs with antimicrobial treatment of patients with BSI due to *Staphylococcus aureus* resistant and sensitive to oxacillin (MRSA and MSSA). It was an epidemiological study, conducted in an intensive care unit from a general, high complexity and private hospital from Belo Horizonte. The study population consisted of all patients who were diagnosed with BSI due to *Staphylococcus aureus*, according to the criteria established by the National Healthcare Safety Network from Centers for Disease Control and Prevention, during March 2007 and March 2011. For data collection, information about the occurrence of the BSI and the number of doses of antimicrobial used for the treatment were obtained from medical and infection control committee records. Those about costs of drugs were calculated according to the financial system. Data were analyzed using the statistical program SPSS. Descriptive, univariate and multivariate analysis were performed. 62 patients were included in the study, 31 in the group of patients with BSI caused by resistant *Staphylococcus aureus* and 31 in the group with sensitive *Staphylococcus aureus*. The most important risk factor for development of BSI due to MRSA were colonization with epidemiologically important resistant microorganisms ( $p < 0.05$ ). It was observed that bacterial resistance was related to a higher mortality rate ( $p = 0.025$ ), as well as longer length of stay in the intensive care unit and in the institution ( $p = 0.001$ ). The most common antibiotics prescribed for empirical treatment of infections were vancomycin (69,4%), polymyxin B (46,8%), ertapenem (29,0%), meropenem (24,2%), while for adjusted treatment were vancomycin (45,2%) and oxacillin (40,3%). The mean duration of the therapy was eight days, unattached with the patient group. Regarding the costs, in the multivariate analysis, the sensitivity profile of the microorganism remained statistically significant, revealing that cost of empirical and total treatment were higher for patients with MRSA. The de-escalation of antimicrobials after the culture results decreased the costs with treatment significantly ( $p = 0.001$ ). Bacterial resistance, in addition to influence mortality rates, also can have an important role on the costs of antimicrobial treatment. It is noteworthy that these costs can vary according to the causative agent, the resistance profile, duration of treatment and dose used, among other factors.

**Descritores:** Drug resistance. Drug costs. Bacterial infections. Nursing.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 - Teste de susceptibilidade dos microrganismos em ágar Muller Hinton com discos de difusão de ceftriaxona, ciprofloxacina e vancomicina.....	27
FIGURA 2 - Desenho esquemático do mecanismo de resistência antimicrobiana aos antibióticos por meio da clivagem enzimática.....	28
FIGURA 3 - Desenho esquemático do mecanismo de resistência antimicrobiana aos antibióticos por meio da alteração dos receptores (proteínas de ligação).....	29
FIGURA 4 - Desenho esquemático do mecanismo de resistência antimicrobiana aos antibióticos por meio da alteração da permeabilidade da membrana.....	29
FIGURA 5 – Mecanismos genéticos de evolução do <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina e à vancomicina.....	34
QUADRO 1 - Critérios diagnósticos para infecção da corrente sanguínea, com confirmação microbiológica.....	45
QUADRO 2 - Classificação química dos antimicrobianos.....	51
GRÁFICO 1 - Distribuição das classes de antimicrobianos prescritas para tratamento empírico, de acordo com o perfil de sensibilidade do agente causal da infecção da corrente sanguínea ( <i>Staphylococcus aureus</i> resistente ou sensível à oxacilina). Belo Horizonte, 2011.....	61
GRÁFICO 2 – Mediana dos custos do tratamento antimicrobiano por paciente, de acordo com o momento empírico, direcionado ou ambos. Belo Horizonte, 2011.....	65
GRÁFICO 3 – Mediana dos custos com tratamento antimicrobiano de acordo com o momento empírico, direcionado ou ambos e com o perfil de sensibilidade do agente causal da infecção da corrente sanguínea ( <i>Staphylococcus aureus</i> resistente ou sensível à oxacilina). Belo Horizonte, 2011.....	66
GRÁFICO 4 – Distribuição dos custos com o tratamento antimicrobiano total, de acordo com o perfil de sensibilidade do agente causal da infecção da corrente sanguínea ( <i>Staphylococcus aureus</i> resistente ou sensível à oxacilina). Belo Horizonte, 2011.....	67
GRÁFICO 5 – Distribuição do número de doses administradas e do custo médio de cada dose para os antibióticos vancomicina e oxacilina. Belo Horizonte, 2011.....	69
GRÁFICO 6 – Mediana do custo do tratamento com vancomicina e oxacilina. Belo Horizonte, 2011.....	69

GRÁFICO 7 - Estimativa do custo do tratamento de paciente com *Klebsiella pneumoniae* sensível (ceftriaxona) comparado ao tratamento de paciente com *Klebsiella pneumoniae* resistente (ciprofloxacina). Belo Horizonte, 2011.....70

GRÁFICO 8 – Estimativa do custo do tratamento de paciente com *Staphylococcus coagulase negativo* sensível (oxacilina) comparado do tratamento de paciente com *Staphylococcus coagulase negativo* resistente (linezolida). Belo Horizonte, 2011 .....71

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Características clínico-epidemiológicas dos pacientes (n = 62), de acordo com o perfil de sensibilidade do agente causal da infecção da corrente sanguínea ( <i>Staphylococcus aureus</i> resistente ou sensível à oxacilina). Belo Horizonte, 2011.....	57
TABELA 2 - Características clínico-epidemiológicas dos pacientes (n = 62), de acordo com o perfil de sensibilidade dos microrganismos associados às demais infecções adquiridas. Belo Horizonte, 2011.....	58
TABELA 3 - Distribuição dos pacientes (n = 62) que receberam antimicrobiano após o resultado da cultura, de acordo com a classificação química e com o perfil de sensibilidade do agente causal da infecção da corrente sanguínea ( <i>Staphylococcus aureus</i> resistente ou sensível à oxacilina). Belo Horizonte, 2011.....	62
TABELA 4 - Mediana do tempo de tratamento empírico, direcionado e total, de acordo com o perfil de sensibilidade do agente causal da infecção da corrente sanguínea ( <i>Staphylococcus aureus</i> resistente ou sensível à oxacilina). Belo Horizonte, 2011.....	63
TABELA 5 - Distribuição dos pacientes, de acordo com o tempo de tratamento categorizado e com o perfil de sensibilidade do agente causal da infecção da corrente sanguínea ( <i>Staphylococcus aureus</i> resistente ou sensível à oxacilina). Belo Horizonte, 2011.....	63
TABELA 6 - Mediana do número de doses administradas de acordo com o antimicrobiano e com o perfil de sensibilidade do agente causal da infecção da corrente sanguínea ( <i>Staphylococcus aureus</i> resistente ou sensível à oxacilina). Belo Horizonte, 2011.....	64
TABELA 7 - Custo médio de cada dose dos antimicrobianos prescritos, entre os anos de 2007 e 2011. Belo Horizonte, 2011.....	65
TABELA 8 - Medianas dos custos (em reais) com tratamento antimicrobiano, de acordo com o perfil de sensibilidade do agente causal da infecção da corrente sanguínea ( <i>Staphylococcus aureus</i> resistente ou sensível à oxacilina). Belo Horizonte, 2011.....	67
TABELA 9 – Mediana do custo do tratamento antimicrobiano total, de acordo com a ocorrência ou não do tratamento empírico ou direcionado. Belo Horizonte, 2011.....	68
TABELA 10 – Resultados da regressão linear múltipla (modelo final) entre custos com o <b>tratamento empírico</b> e o conjunto de variáveis independentes. Belo Horizonte, 2011.....	72
TABELA 11 - Resultados da regressão linear múltipla (modelo final) entre custos com o <b>tratamento direcionado</b> e o conjunto de variáveis independentes. Belo Horizonte, 2011.....	73

TABELA 12 - Resultados da regressão linear múltipla (modelo final) entre custos com o <b>tratamento antimicrobiano total</b> e o conjunto de variáveis independentes. Belo Horizonte, 2011.....	73
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

- AIDS - Síndrome da Imune Deficiência Adquirida
- ANVISA - Agência Nacional de Vigilância em Saúde
- APACHE - II – Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
- ATB - Antibiótico
- CA-MRSA - *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina adquiridos na comunidade
- CCIH - Comissão de Controle de Infecção Hospitalar
- CDC - Centers for Disease Control and Prevention
- CID-10 - Classificação Internacional das Doenças
- CLSI - Clinical and Laboratory Standards Institute
- COEP - Comitê de Ética em Pesquisa
- EPI - Equipamento de Proteção Individual
- HA-MRSA - *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina adquiridos no ambiente hospitalar
- HICPAC - Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee
- ICMS - Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços
- ICS - Infecção da corrente sanguínea
- IH - Infecção Hospitalar
- IRAS - Infecções Relacionadas à Assistência em Saúde
- KPC - *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase
- MS - Microrganismos sensíveis
- MR - Microrganismos resistentes
- MRSA - *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina
- MSSA - *Staphylococcus aureus* sensível a oxacilina
- NHSN - National Healthcare Safety Network
- OMS - Organização Mundial de Saúde
- PP - Precauções-padrão
- SARS - Síndrome Respiratória Aguda Severa
- SENIC - Study on the Efficacy of Nosocomial Infection Control
- SPSS - Statistical Package for the Social Sciences
- UFMG - Universidade Federal de Minas Gerais

UTI - Unidade de Terapia Intensiva

VISA - *Staphylococcus aureus* com resistência intermediária à vancomicina

VRE - Enterococos resistente à vancomicina

# SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	15
2	OBJETIVOS DA PESQUISA .....	21
	2.1 OBJETIVO GERAL.....	22
	2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	22
3	REVISÃO DE LITERATURA.....	23
	3.1 A INFECÇÃO HOSPITALAR E A RESISTÊNCIA BACTERIANA.....	24
	3.2 INFECÇÃO DA CORRENTE SANGUÍNEA .....	30
	3.3 <i>STAPHYLOCOCCUS AUREUS</i> COMO AGENTE CAUSAL DA INFECÇÃO DA CORRENTE SANGUÍNEA.....	33
	3.4 PREVENÇÃO DA DISSEMINAÇÃO DOS MICRORGANISMOS RESISTENTES .....	35
	3.5 CUSTOS DAS INFECÇÕES HOSPITALARES .....	37
	3.6 SITUAÇÃO ATUAL .....	39
4	METODOLOGIA.....	43
	4.1 DELINEAMENTO DA PESQUISA.....	44
	4.2 LOCAL DO ESTUDO.....	44
	4.3 POPULAÇÃO/AMOSTRA.....	45
	4.4 VARIÁVEIS .....	46
	4.4.1 VARIÁVEL DEPENDENTE .....	46
	4.4.2 VARIÁVEIS INDEPENDENTES (EXPLICATIVAS) .....	46
	4.5 COLETA DE DADOS.....	53
	4.6 ANÁLISE DOS DADOS .....	53
	4.7 ASPECTOS ÉTICOS.....	54
5	RESULTADOS .....	55
6	DISCUSSÃO .....	75
7	CONCLUSÕES.....	89



REFERÊNCIAS .....	93
ANEXOS .....	110
ANEXO 1 .....	111
ANEXO 2 .....	112
APÊNDICES .....	113
APÊNDICE 1 .....	114
APÊNDICE 2 .....	116

## **1 INTRODUÇÃO**

## 1- INTRODUÇÃO

Infecções hospitalares (IH) são aquelas adquiridas após a admissão do paciente, com manifestação durante a internação ou após a alta, quando relacionadas à internação ou a procedimentos realizados neste período (ANVISA, 2005). Entretanto, devido à restrição do termo ao ambiente hospitalar e às evidências de que os cuidados em saúde não mais se concentram apenas em hospitais, desde 2007, o Centers for Disease Control and Prevention (CDC) adotou a expressão *infecções relacionadas à assistência em saúde* (IRAS), ampliando o foco do cuidado prestado também ao ambiente extra-hospitalar, como ambulatório, home care e unidade de longa permanência (SIEGEL *et al.*, 2007).

As IRAS são consideradas um problema mundial de saúde pública, principalmente devido a sua alta prevalência, morbimortalidade e prejuízos de ordem pessoal, profissional e emocional, além da elevação do custo assistencial (OLIVEIRA, 2005; SIEGEL *et al.*, 2006; TENOVER, 2006). Estima-se que nos Estados Unidos, anualmente, ocorram mais de dois milhões de casos de infecções relacionadas à assistência em saúde, com registros de cerca de 90 mil óbitos, cujos custos ultrapassam a cinco milhões de dólares (RUTALLA *et al.*, 2006). No Brasil, não há dados sistematizados sobre o assunto. O Ministério da Saúde estima que a taxa global de infecções seja de 14%, sendo que 9% dos pacientes diagnosticados com este evento adverso evoluem a óbito como causa direta dele ou a ele associado (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010; SANTOS *et al.*, 2005).

Um aspecto importante sobre as taxas de infecção e a letalidade desta no Brasil é o fato da não comparabilidade entre instituições na maioria dos casos em que a vigilância é realizada. Apesar de a maior parte dos hospitais adotar os critérios estabelecidos pelo National Healthcare Safety Network (NHSN) para o diagnóstico e a vigilância das infecções, observa-se ainda uma variação na metodologia utilizada para a coleta de dados, bem como dos critérios diagnósticos, em virtude das diferentes realidades regionais. Ainda, há que se considerar que as taxas de infecção podem variar de acordo com o tipo de hospital, o perfil do paciente, a idade, a severidade clínica, a presença de comorbidades e o uso de procedimentos invasivos, dentre outros aspectos (CDC, 2007; CHIEN *et al.*, 2009; SANTOS *et al.*, 2005).

As consequências das IRAS se tornam mais acentuadas quando os agentes infecciosos apresentam um perfil de resistência aos antimicrobianos, sendo denominados “microrganismos resistentes” (MR). A resistência se refere à capacidade dos patógenos, especialmente bactérias, de crescerem em laboratório (*in vitro*), em uma concentração de antimicrobiano que habitualmente não causaria toxicidade em níveis séricos ao organismo humano, mas que seria suficiente para inibir o crescimento daqueles microrganismos sensíveis (CLSI, 2009a; MENDONÇA, 1997).

Dentre os microrganismos causadores de IRAS, as bactérias são responsáveis por aproximadamente 95% das infecções, sendo que essas podem apresentar resistência a uma ou mais classes de agentes antimicrobianos (COHEN; TARTSKY, 1997; WRIGHT, 2007). A resistência a medicamentos tem se tornado um desafio crescente, na medida em que as opções terapêuticas para o tratamento de algumas infecções causadas por MR têm sido cada vez mais restritas (WHO, 2001). Adicionalmente, a constatação de que cerca de 70% dos patógenos isolados em hospitais americanos são resistentes a pelo menos um antibiótico (ATB) reafirma a preocupação com tal cenário (SIEGEL *et al.*, 2006).

Diante dos potenciais riscos que acometem o paciente durante do cuidado assistencial, a Organização Mundial de Saúde (OMS) lançou, em 2004, a *Aliança Mundial pela Segurança dos Pacientes*, cujo principal objetivo é tornar o cuidado em saúde mais seguro. O primeiro desafio escolhido, em 2005, foi denominado “Cuidado limpo é cuidado seguro”, seguido, em 2007, da proposta “Cirurgia seguras salvam vidas”. Estes têm o intuito de reduzir complicações a partir da adoção de medidas simples, como a higienização das mãos e *check list*, favorecendo uma assistência segura ao paciente (WHO, 2005; WHO, 2008a).

Mais especificamente, atentando para a resistência bacteriana, em 2008, começou a ser discutida a proposta de um terceiro desafio global lançado em 2010 com o título “*Tackling antimicrobial resistance*” (Enfrentando a resistência antimicrobiana), com enfoque na disseminação de patógenos multirresistentes e nas implicações destes para a segurança do paciente (WHO, 2008b).

Reforçando a importância dada ao tema, a OMS sugeriu para o Dia Mundial da Saúde do ano de 2011 o tema “Antimicrobial resistance: no action today, no cure tomorrow” (Resistência antimicrobiana: nenhuma ação hoje, nenhuma cura amanhã). Este tinha como objetivo fazer com que os profissionais da saúde percebessem a

necessidade de realizar ações emergenciais, rápidas e diárias, a fim de favorecer a redução da disseminação da resistência bacteriana e o controle deste problema (WHO, 2011).

Iniciativas como as citadas anteriormente têm sido incentivadas em todo o mundo. Um dos motivos se justifica dada a crescente evolução dos mecanismos de resistência, tendo em vista o uso indiscriminado dos antimicrobianos e a baixa adesão, observada mundialmente, dos profissionais assistenciais às medidas de prevenção (AIELLO *et al.*, 2009; EVEILLARD *et al.*, 2011).

Neste contexto de altas taxas de infecções, morbimortalidade e custos associados, as Unidades de Terapia Intensiva (UTI) aparecem como o epicentro da resistência bacteriana e da ocorrência de surtos. Isso se explica pela característica do atendimento de alta complexidade prestado nestes locais a pacientes críticos, com elevado uso de procedimentos invasivos, acentuado perfil de gravidade dos pacientes e maior demanda de cuidados intensivos e de antibióticos, dentre outros (ANDRADE; LEOPOLDO; HAAS, 2006; CHEN; CHOU; CHOU, 2005; RITCHIE; ALEXANDER; FINNEGAN, 2009).

Em geral, nas UTI os sítios de infecções relacionadas à assistência em saúde mais prevalentes são: sistema respiratório (pneumonias), seguido do sistema circulatório (infecções da corrente sanguínea - ICS), sistema urinário (infecções do trato urinário) e infecções de sítio cirúrgico. Entre as bactérias causadoras de IRAS consideradas de importância epidemiológica nas instituições hospitalares, tanto em países desenvolvidos como naqueles em desenvolvimento, destacam-se como os mais frequentes: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp* e *Escherichia coli* (ANDRADE; LEOPOLDO; HAAS, 2006; CLSI, 2009a; MELO; CASSETTARI; RIBEIRO, 2008; OLIVEIRA *et al.*, 2007; RITCHIE; ALEXANDER; FINNEGAN, 2009; TENOVER, 2006).

Assim, considerando-se os sítios de infecções mais comuns e os principais microrganismos a eles associados, a infecção da corrente sanguínea por *Staphylococcus aureus* merece destaque, devido a sua alta prevalência, importante morbimortalidade e custos associados (ANVISA, 2010a; CDC, 2002; DIMICK *et al.*, 2001; RELLO *et al.*, 2000; SALOMÃO *et al.*, 2008; ŠULJAGIĆ *et al.*, 2005; VALLÉZ; FERRER, 2009; WENZEL; EDMOND, 2001).

Ressalta-se ainda que as UTI, em geral, são responsáveis por grande parte do consumo dos recursos financeiros dos hospitais, sendo que a alta prevalência da resistência bacteriana contribui, quase sempre, para maior uso de antibiótico, bem como para elevado custo dos tratamentos e do tempo de permanência em dias adicionais atribuíveis às complicações dos pacientes (ALLEN, 2005; HARTMANN *et al.*, 2004; JUÁREZ-MUÑOZ *et al.*, 1999; NAABER; KÖLJALG; MAIMETS, 2000; RUEF, 2002).

Outros gastos adicionais decorrentes da resistência bacteriana na UTI se referem à necessidade do isolamento do paciente, em geral, até a alta hospitalar, demandando maior consumo de equipamentos de proteção individual (EPI) (máscaras, aventais, luvas, etc.), de exames laboratoriais para diagnóstico e vigilância ativa e de cuidados médicos e de enfermagem, dentre outros (HOWARD *et al.*, 2001).

O custo atribuível à resistência bacteriana é complexo, multidimensional e difícil de ser estimado. Estudos realizados entre 2001 e 2011 voltados para o tema demonstram o impacto dos microrganismos resistentes no aumento dos custos hospitalares globais, não avaliando especificamente os custos extras com o uso dos antimicrobianos (ALAM *et al.*, 2009; BEN-DAVID; NOVIKOV; MERMEL, 2009; FILICE *et al.*, 2010; LODISE; MCKINNON, 2005; SONG, *et al.*, 2010; STONE *et al.*, 2003).

Nesta perspectiva, alguns destes estudos apontam o aumento dos gastos com antibioticoterapia de forma estatisticamente significativa nos casos relacionados à resistência bacteriana (ALAM *et al.*, 2009; FILICE *et al.*, 2010; SONG *et al.*, 2010). Apesar disso, de forma inversa, também se encontra o registro de ausência de associação estatística para os gastos com antimicrobianos no tratamento de infecções por MR quando comparadas às infecções por microrganismos sensíveis (MS) (BEN-DAVID; NOVIKOV; MERMEL, 2009). Não obstante, os trabalhos que demonstram uma relação direta do aumento dos custos também assinalam dificuldade de comparar seus achados, pela escassez de outros estudos, o que influenciou a discussão das informações e, principalmente, a generalização dos dados (ALAM *et al.*, 2009; FILICE *et al.*, 2010; STONE *et al.*, 2003).

No tocante aos estudos voltados exclusivamente para os custos decorrentes do uso de ATB no tratamento das infecções, estes, além de existirem em pequeno número, geralmente, questionam os custos com ATB, devido à indicação, dose e

duração inadequadas, trazendo como consequência o aumento dos gastos. Dessa forma, não está bem estabelecida a relação do consumo de ATB com a ocorrência da resistência bacteriana (CALDEIRA; BURATTINI, 2009; LIMA; PASSOS; FRANCO, 2009; NAVARRETE-NAVARRO, 1999).

Especificamente no cenário nacional, observa-se a carência de estudos sobre o custo direto com antimicrobianos no tratamento de infecções causadas por MR em um contexto em que a resistência bacteriana torna-se cada vez mais frequente e os ATB são utilizados de forma indiscriminada, sem padronização nacional e sem observância aos protocolos com recomendações internacionais (CALDEIRA; BURATTINI, 2009; LIMA; PASSOS; FRANCO, 2009).

Em face da lacuna constatada na literatura, conforme apresentado anteriormente, tanto no Brasil quanto internacionalmente, torna-se relevante questionar: *Há diferença entre o custo com antibiótico no tratamento de pacientes com infecções da corrente sanguínea causadas por microrganismos resistentes quando comparadas com aquelas causadas por microrganismos sensíveis?*

Nesta perspectiva, este estudo se propõe a avaliar os pacientes internados na UTI com diagnóstico de ICS por *Staphylococcus aureus* resistentes à oxacilina (MRSA) comparados aos pacientes com *Staphylococcus aureus* sensíveis à oxacilina (MSSA) no que diz respeito aos custos com o tratamento antimicrobiano. Como hipótese, pressupõe-se que os custos no tratamento com ATB para pacientes infectados por microrganismos resistentes são mais elevados, quando confrontados com aqueles com microrganismos sensíveis.

Ressalta-se que o conhecimento acerca do custo associado ao tratamento com antimicrobiano da infecção causada por MR poderá levar à conclusão que os custos adicionais relacionados a este tratamento podem ser convertidos em ações de prevenção da disseminação da resistência bacteriana. Como exemplos destas, podem-se citar: capacitação da equipe multiprofissional, auditoria de antimicrobianos, investimentos em infraestrutura e desenvolvimento de um clima organizacional seguro, dentre outras. Tais estratégias, em conjunto, poderão proporcionar uma assistência mais segura ao paciente, com menor índice de complicações e com atuação de uma equipe com maior qualificação.

## **2 OBJETIVOS DA PESQUISA**



## **2-OBJETIVOS DA PESQUISA**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Comparar os custos do tratamento com antimicrobiano de pacientes com infecção da corrente sanguínea por *Staphylococcus aureus* resistentes à oxacilina com aqueles com o mesmo sítio de infecção por *Staphylococcus aureus* sensíveis à oxacilina em uma Unidade de Terapia Intensiva.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

➤ Determinar o perfil clínico epidemiológico (sexo, idade, procedência, severidade clínica, tipo de paciente, diagnóstico à admissão, procedimentos invasivos, colonização e permanência na Unidade de Terapia Intensiva e na instituição hospitalar e desfecho) dos pacientes acometidos por infecção da corrente sanguínea em uma Unidade de Terapia Intensiva.

➤ Identificar os antibióticos mais utilizados para o tratamento dos pacientes nos dois grupos;

➤ Verificar a duração do tratamento antimicrobiano destes pacientes nos dois grupos;

➤ Estimar os custos totais com o tratamento antimicrobiano entre pacientes acometidos por infecção da corrente sanguínea por *Staphylococcus aureus* sensível e resistente à oxacilina.

### **3 REVISÃO DE LITERATURA**

### **3- REVISÃO DE LITERATURA**

#### **3.1 A INFECÇÃO HOSPITALAR E A RESISTÊNCIA BACTERIANA**

Os primeiros hospitais surgiram por volta do ano de 349 d.C., com uma função caritativa de assistência aos pobres, inválidos, peregrinos e doentes. Suas características sanitárias e de assistência eram precárias, em ambientes mal arejados e escuros (FINLAND, 1986).

Este cenário favorecia a disseminação de infecções, uma vez que não havia conhecimento dos microrganismos ou dos modos de transmissão das doenças. Acreditava-se que as doenças eram castigo dos deuses para a impureza espiritual humana (FINLAND, 1986).

Na Idade Média (século V ao século XV), iniciaram-se as suspeitas de que as doenças poderiam não ter relação com as crenças e superstições dos indivíduos e que poderiam ser transmitidas entre as pessoas (FONTANA, 2006).

Com o Renascimento (1300-1650), período marcado por grande evolução do conhecimento, inclusive a criação do microscópio e outros avanços, foram descobertos os primeiros microrganismos, que, posteriormente, seriam denominados “bactérias” e seriam associados como agente causal das doenças (FONTANA, 2006).

Apenas em meados do século XVIII, as infecções foram relacionadas às precárias condições em que o atendimento às pessoas ocorria, bem como à falta de conhecimento, ainda marcante, sobre os cuidados de saúde, principalmente no que diz respeito aos modos de transmissão das doenças e às medidas de prevenção (FINLAND, 1986).

No final do século XVIII, com o capitalismo, o corpo passou a ser visto como objeto de trabalho, o qual necessitava de cuidados. Assim, o hospital deixou de ser um abrigo aos necessitados e assumiu suas primeiras funções como local de assistência à saúde. Neste contexto, surgiram as primeiras medidas básicas voltadas para a qualidade assistencial e a segurança do paciente, com o objetivo de atender ao novo propósito do hospital (COUTO *et al.*, 2009; FOUCAULT, 1978).

A primeira medida de controle da disseminação de infecções amplamente reconhecida foi introduzida em 1847, por Ignaz Phillip Semmelweis, o qual confirmou a hipótese da contagiosidade da febre puerperal e instituiu a obrigatoriedade da lavagem das mãos com solução clorada a todos os profissionais antes de entrarem nas salas de

partos. Tal obrigatoriedade fundamentou a efetividade do ato de higienização das mãos como medida isolada na redução das infecções e, conseqüentemente, da mortalidade entre parturientes (COUTO *et al.*, 2009; FONTANA, 2006).

Paralelamente às iniciativas de Semmelweis, em 1853, durante a guerra da Crimeia, a enfermeira Florence Nightingale instituiu os primeiros cuidados voltados para a higiene do paciente e do ambiente, feridas, nutrição e repouso do paciente e limpeza de roupas, além de registrar, de forma singular, com o uso da estatística, os eventos adversos decorrentes do processo assistencial e as causas de mortalidade de acordo com os meses do ano (FONTANA, 2006; OLIVEIRA, 2005). Essas contribuições foram essenciais para o avanço do estudo das infecções hospitalares, sua epidemiologia e prevenção, ainda no século XIX, e, sobretudo, para a melhoria das práticas do cuidar em saúde.

No sentido das novas descobertas, na década de 1930, o bacteriologista Alexander Fleming, acidentalmente, observou que um fungo do gênero *Penicillium* produzia uma substância bactericida que apresentava propriedade de penetrar na membrana da célula bacteriana e interromper uma função específica da bactéria. Foi assim que descobriu a penicilina. A partir de sua síntese e comercialização, verificou-se de forma rápida o seu uso no tratamento de infecções. Após meados de 1940, foi amplamente utilizada pela comunidade. Logo em seguida, ocorreram os primeiros relatos de resistência do *Staphylococcus aureus* a esta droga, sendo que o primeiro surto de *Staphylococcus aureus* multirresistente ocorreu na década de 1950, nos Estados Unidos (DECKER; SCHAFFNER, 1989; FERNANDES, 2000; TAVARES, 2000).

Na década de 1960, com a introdução no mercado das cefalosporinas e da penicilina semissintética, acreditou-se que o problema da resistência bacteriana havia sido resolvido e que não mais ameaçaria a população. Entretanto, na década de 1970, observou-se que esta perspectiva era bastante fugaz, devido à imediata resposta dos microrganismos, que desenvolveram rapidamente novos mecanismos de resistência (COHEN; TARTSKY, 1997; VERMELHO; BASTOS; SÁ, 2007).

Com o avanço da indústria farmacêutica na década de 1980 e a descoberta de novos antibióticos, houve um novo período de grande otimismo, em que se acreditava que o desenvolvimento de resistência a algumas drogas de largo espectro seria impossível. Porém, logo a seguir, nos anos de 1990, as evidências da não resposta dos microrganismos aos ATB devido à crescente resistência bacteriana vieram à tona, e

diferentes mecanismos de resistência dos microrganismos foram descritos (COHEN; TARTSKY, 1997; OLIVEIRA, 2005; RICE; OHIO, 2006).

A resistência pode ser classificada de acordo com sua origem na célula bacteriana, conforme os critérios abaixo:

- **Intrínseca ou preexistente:** resulta do estado fisiológico do microrganismo ou de sua organização estrutural. Trata-se de um mecanismo natural da bactéria, ocorrendo de forma independente do contato prévio com o agente antimicrobiano.

- **Adquirida:** decorre de alterações genéticas sofridas pela bactéria. Pode se dar por mutação ou aquisição de material genético, codificando genes de resistência (COHEN; TARTSKY, 1997; MENDONÇA, 1997; VERMELHO; BASTOS; SÁ, 2007).

A partir do conhecimento da origem da resistência bacteriana, o mecanismo desta passou a ser registrado em diferentes níveis, caracterizando microrganismos mais resistentes e outros menos resistentes a determinado antimicrobiano (COHEN; TARTSKY, 1997). Nesta perspectiva, de acordo com o nível de resistência, os microrganismos podem ser classificados de três formas:

- ❖ **Sensíveis:** quando há inibição do crescimento do microrganismo na presença de doses usuais do agente antimicrobiano para aquele sítio de infecção.

- ❖ **Intermediários:** quando comparados aos microrganismos sensíveis apresentam menor inibição do crescimento. Possuem resposta clínica adequada em sítios do corpo onde a droga atinge uma concentração mais elevada ou quando uma maior dosagem pode ser utilizada para o tratamento.

- ❖ **Resistentes:** o crescimento microbiano não é inibido com concentrações sistêmicas dos antibióticos, comumente alcançáveis nos regimes terapêuticos habituais, e a eficácia clínica do antimicrobiano não é comprovada (CLSI, 2009a).

A referida classificação, de acordo com o nível de resistência, é possível por meio da utilização do disco de difusão, mediante a observação da zona, ou halo, de inibição que se forma, com sua mensuração em milímetros, sendo que os valores podem variar de acordo com o microrganismo e o antimicrobiano testado. A partir desta etapa, são considerados resistentes os microrganismos que não apresentam halo de inibição

para o antimicrobiano testado e sensíveis ou com resistência intermediária aqueles que apresentam halos de inibição crescimento, conforme mostra a FIGURA 1 (CLSI, 2009a).

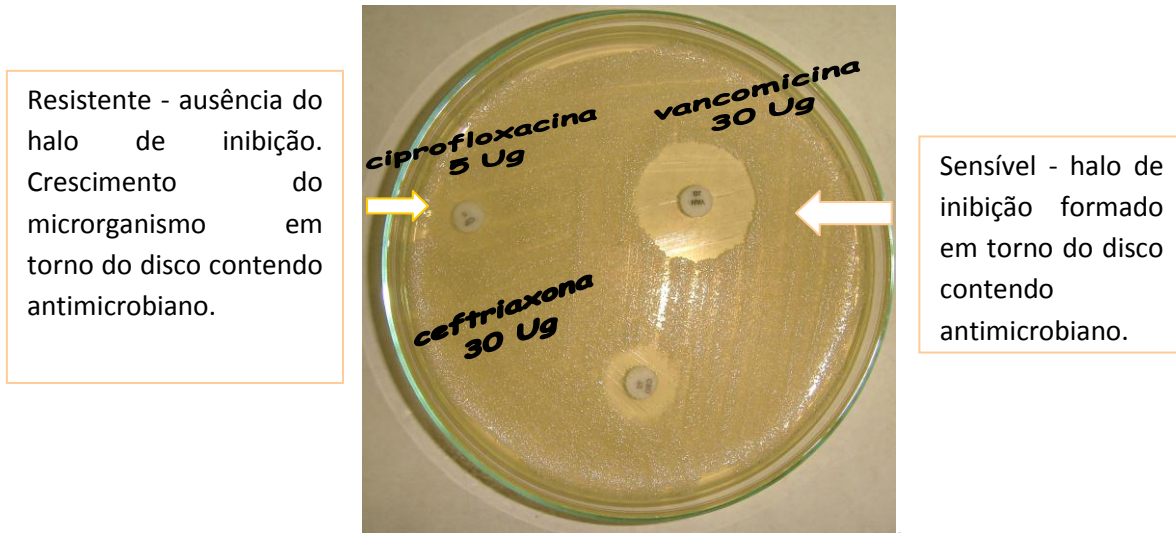


FIGURA 1 - Teste de susceptibilidade dos microrganismos em disco de difusão em ágar Muller Hinton com discos de ceftriaxona, ciprofloxacina e vancomicina.

Fonte: DAMASCENO, 2010, p. 25.

O evento da resistência bacteriana pode ser conhecido pela sua manifestação na forma de colonização e/ou infecção de pacientes, podendo ocorrer associado a um único microrganismo ou a vários de forma simultânea, como observado com frequência no cotidiano das UTI. Nestes casos, há que se considerar como fator agravante a possibilidade de transferência de genes codificadores para resistência entre patógenos presentes nos pacientes (VERMELHO; BASTOS; SÁ, 2007).

De forma bem conhecida, o uso indiscriminado dos antimicrobianos, desde a descoberta da penicilina, tem exercido um papel fundamental na ocorrência da resistência bacteriana, devido à pressão seletiva que exerce sobre as bactérias. Esta pressão pode selecionar cepas naturalmente resistentes ou, ainda, cepas previamente sensíveis que adquiriram mecanismos de resistência (VERMELHO; BASTOS; SÁ, 2007; WHO, 2001).

O antimicrobiano propõe a interrupção da ação dos microrganismos, podendo atuar nas estruturas celulares, vias metabólicas ou enzimas, que são específicas

para a bactéria, e não para o hospedeiro. É a partir desta perspectiva que se explicam os mecanismos de resistência, que podem ser divididos em:

- Clivagem, ou inativação enzimática: ocorre por meio da produção, pelas bactérias, de enzimas que neutralizam a droga ou seus efeitos antimicrobianos. As enzimas podem ser constitutivas (existem independentemente da presença do antibiótico) ou induzíveis (produzidas devido ao contato da bactéria com o antibiótico). Este mecanismo já foi descrito para cloranfenicol, aminoglicosídeos e  $\beta$  lactâmicos, dentre outros (ROSSI; ANDREAZZI, 2005; VERMELHO; BASTOS; SÁ, 2007).

A FIG. 2 mostra enzimas modificadoras de aminoglicosídeos ( $\beta$  lactamase).



FIGURA 2 – Desenho esquemático do mecanismo de resistência antimicrobiana aos antibióticos, por meio da clivagem enzimática.

Fonte: KONEMAN, 2008, p. 945.

- Receptores alterados, ou alterações no sítio de ligação do antibiótico (alvo) (FIG. 3): geralmente, decorre de mutações espontâneas no cromossomo bacteriano, que fazem com que as proteínas sejam produzidas de forma modificada, interferindo na ligação do antibiótico com o microrganismo. Foi descrita para os seguintes antibióticos:  $\beta$  lactâmicos, aminoglicosídeos, tetraciclinas, rifamicinas, quinolonas e vancomicina, dentre outros (KONEMAN, 2008; VERMELHO; BASTOS; SÁ, 2007).

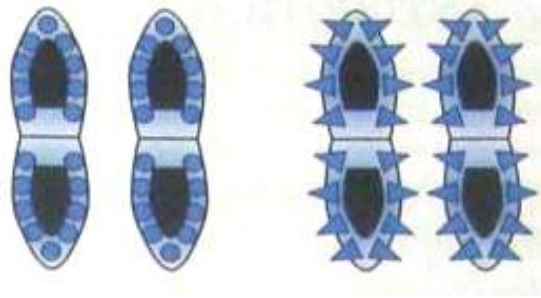


FIGURA 3 - Desenho esquemático do mecanismo de resistência antimicrobiana aos antibióticos por meio da alteração dos receptores (proteínas de ligação).

Fonte: KONEMAN, 2008, p. 945.

- Permeabilidade alterada, ou alteração do transporte de antibióticos (FIG. 4): resulta na incapacidade do agente antimicrobiano de alcançar seu alvo em uma concentração crítica. Pode ser por meio do influxo ou efluxo da droga (KONEMAN, 2008). A FIG. 4 mostra, do lado esquerdo, como o influxo limita a entrada dos antimicrobianos e, do lado direito, como o efluxo age retirando ativamente os antimicrobianos de dentro da célula bacteriana.

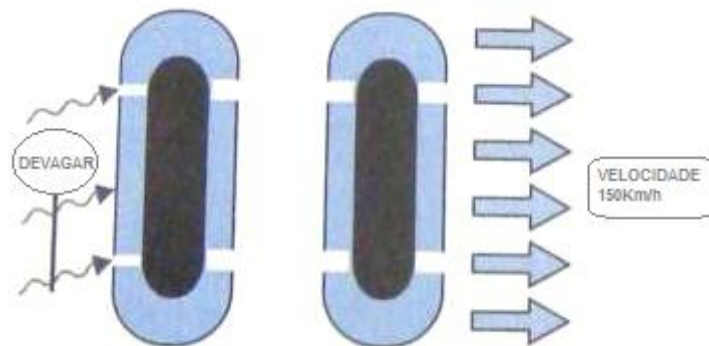


FIGURA 4 - Desenho esquemático do mecanismo de resistência antimicrobiana aos antibióticos por meio da alteração da permeabilidade da membrana.

Fonte: KONEMAN, 2008, p. 945.

O influxo (FIG. 4) acontece por meio de alterações nas proteínas de transporte da célula, limitando a entrada dos agentes antimicrobianos. O principal exemplo é o grupo  $\beta$  lactâmicos, cujo meio de transporte se dá através da membrana



externa da parede celular, por um grupo de proteínas denominadas porinas (KONEMAN, 2008).

O efluxo do antibiótico (FIG. 4) ocorre por meio da remoção ativa dos antimicrobianos da célula bacteriana, de forma que as concentrações intracelulares desses agentes nunca atinjam um nível suficientemente alto para exercer uma atividade antimicrobiana efetiva. Normalmente, acontece mediada por plasmídeos, por exemplo, as tetraciclinas, podendo também ser pela presença de bombas de efluxo para múltiplas drogas encontradas em bactérias gram-positivas e gram-negativas (KONEMAN, 2008; MENDONÇA, 1997; ROSSI; ANDREAZZI, 2005; VERMELHO; BASTOS; SÁ, 2007).

Em razão da variedade de mecanismos de resistência conhecidos, a preocupação com este aspecto aumenta com a constatação de que o emprego terapêutico de um novo antibiótico é seguido, em curto espaço de tempo, pelo aparecimento de cepas bacterianas resistentes ao medicamento em questão, capazes de sobreviver ao tratamento. Além disso, observa-se que o tempo médio gasto entre o início da produção de uma nova droga e sua comercialização pela indústria farmacêutica é estimado entre dez e quinze anos, sendo que, muitas vezes, durante este período de testes, é identificada uma resposta dos microrganismos para a ocorrência da resistência a este antimicrobiano (VERMELHO; BASTOS; SÁ, 2007).

### **3.2 INFECÇÃO DA CORRENTE SANGUÍNEA**

A infecção da corrente sanguínea é uma das infecções relacionadas à assistência em saúde de maior prevalência. Várias ações de prevenção têm sido incentivadas pelas agências e sociedades internacionais e nacionais de saúde, tais como Centers for Disease Control and Prevention, Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC), Organização Mundial de Saúde e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), com o intuito de conter essa comorbidade (ANVISA, 2010b; CDC, 2002; CDC, 2011; O'GRADY *et al.*, 2011; WHO, 2008b).

A OMS instituiu, em 2008, a campanha “Bacteremia zero”, inicialmente na Espanha, fundamentada nos resultados de uma pesquisa realizada em Michigan, de 2003 a 2006, em que por meio do uso de estratégias simples, como educação e cultura organizacional segura, conseguiu-se reduzir as taxas de infecção da corrente sanguínea

relacionada ao cateter central, salvar vidas e conter gastos. Com base nestes dados, a proposta do terceiro desafio global da OMS de conter a resistência bacteriana traz um tópico específico sobre a eliminação das ICS associadas ao cateter central (WHO, 2008b). Posteriormente, o CDC lançou, em 2011, o “Guia para Prevenção de Infecções Relacionadas ao Cateter Vascular”, com o mesmo objetivo da OMS de extinguir este sítio de infecção na atenção à saúde do paciente (CDC, 2011).

No Brasil, desde 2010, os indicadores de infecção da corrente sanguínea em pacientes em uso de cateter venoso central em Unidades de Terapia Intensiva são de notificação obrigatória, com o objetivo de atingir uma meta nacional de reduzir essas infecções em 30% no decorrer de três anos, dada a sua relevância e repercussão (ANVISA, 2010b).

Estima-se que cerca de 20% das infecções que acontecem nas UTI sejam ICS e que mais de 60% destas estão relacionadas ao uso de algum dispositivo intravascular, sendo os cateteres vasculares centrais os mais comumente associados a este tipo de infecção. O alto índice de uso de procedimentos invasivos nas UTI, principalmente os cateteres, explica a prevalência das ICS neste local (ANVISA, 2010a; CDC, 2002; OLIVEIRA *et al.*, 2007; RITCHIE; ALEXANDER; FINNEGAN, 2009; VALLÉS; FERRER, 2009).

Outros fatores de risco predisponentes à infecção da corrente sanguínea amplamente reconhecidos são: internação em UTI e uso de antimicrobianos, de imunossupressores e de procedimentos invasivos, além de fatores intrínsecos ao paciente, como extremos de idade, má nutrição e gravidade da doença de base (ŠULJAGIĆ *et al.*, 2005; VALLÉS; FERRER, 2009).

Para o diagnóstico da ICS em pacientes adultos internados em UTI, de acordo com o NHSN e ANVISA, devem ser avaliados critérios laboratoriais ou clínicos, com ou sem confirmação microbiológica.

Os agentes etiológicos mais prevalentes associados à ocorrência de ICS em pacientes internados em UTI são as bactérias, mais especificamente os *Staphylococcus* coagulase negativos, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus* spp e *Pseudomonas aeruginosa*. Além disso, em pacientes imunossuprimidos, em uso de quimioterapia, realizando hemodiálise, dentre outros, é comum a ocorrência de infecção da corrente sanguínea por fungos (CDC, 2002; SALOMÃO *et al.*, 2008; ŠULJAGIĆ *et al.*, 2005; VALLÉS; FERRER, 2009).

Os antimicrobianos indicados para o tratamento da ICS variam de acordo com o agente causador da infecção. Como a definição da etiologia da doença ocorre, em média, de três a quatro dias, em geral, o tratamento com terapia empírica tem início precoce, para, após o resultado da cultura, ser direcionado de forma coerente com o microrganismo isolado (FRANZETTI *et al.*, 2010; OTT *et al.*, 2010). Usualmente, os casos de ICS associadas a microrganismos resistentes tendem a elevar a permanência hospitalar e a mortalidade do paciente. Parte disso pode ser explicada pela demora em realizar a adequação do tratamento recebido inicialmente (KOLLEF, 2000).

Anterior ao resultado microbiológico, a terapia empírica, geralmente, varia de acordo com o protocolo estabelecido em cada instituição, agentes mais comuns e possível resistência destes aos antimicrobianos. Além disso, deve se basear no tempo de início do episódio, na severidade da doença de base do paciente e na exposição prévia a antibióticos. Com isso, a ocorrência de ICS por microrganismos resistentes contribui para que o tratamento se torne cada vez mais difícil, com a necessidade de uso de ATB de espectro de ação ampliado (ASTIGARRAGA *et al.*, 2007; MENSA *et al.*, 2008).

Assim como a indicação do agente antimicrobiano, a duração do tratamento também sofre mudanças de acordo com o estabelecimento e com o perfil de resistência dos microrganismos associados à infecção, devendo ser considerados ainda os guidelines das agências e sociedades internacionais de saúde para o tratamento de infecções relacionadas à assistência em saúde (FRANZETTI *et al.*, 2010).

Acrescidos à escolha do antibiótico, os custos relacionados ao tratamento de infecções da corrente sanguínea estão associados a gastos com exames complementares, procedimentos diagnósticos, demanda de recursos humanos e grau de dependência dos pacientes, dentre outros. Estes gastos foram explorados por alguns autores, inclusive, demonstrando o impacto da resistência bacteriana na elevação deles de uma forma global. São poucos os estudos voltados para o uso de ATB especificamente (CALDEIRA; BURATTINI, 2009; LODISE; MCKINNON, 2005; SCHWABER *et al.*, 2006).

### 3.3 *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* COMO AGENTE CAUSAL DA INFECÇÃO DA CORRENTE SANGUÍNEA

O *Staphylococcus aureus* é um coco gram-positivo, constituindo-se no único da família estafilococos coagulase positivo. É frequentemente encontrado no trato respiratório superior, especialmente nas narinas, e na pele dos indivíduos. Cerca de 28% das pessoas são colonizadas por tal microrganismo (NIVEN *et al.*, 2009). Caracteriza-se por ser uma das bactérias patogênicas mais comuns e virulentas. Está frequentemente associado a infecções relacionadas à assistência à saúde, sendo os sítios de infecção mais prevalentes as superficiais de pele, de sítio cirúrgico, pneumonia e infecção da corrente sanguínea (CHASTRE; FAGON, 2002; WISPLINGHOFF *et al.*, 2004). Como agente causal da ICS é apontado como segundo microrganismo mais prevalente, atrás apenas dos *Staphylococcus* coagulase-negativos. Estes possuem relativamente baixa virulência e são patógenos comumente encontrados na microbiota humana normal, sendo o *Staphylococcus epidermidis* a espécie mais frequente (CDC, 2011).

As primeiras cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes à oxacilina foram reportadas em 1961, na Inglaterra, pouco após o início do uso das penicilinas semissintéticas (BARBER, 1961). Desde então, a prevalência de cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes vem aumentando em todo o mundo (MENSA *et al.*, 2008; REHM; TICE, 2010).

A partir do final da década de 1980, ocorreram os primeiros registros de *Staphylococcus aureus* com resistência intermediária à vancomicina (VISA), sendo que no Brasil os primeiros relatos surgiram no final do século XX, em 1996 (DEL'ALAMO *et al.*, 1999). A explicação para este mecanismo de resistência se dá, provavelmente, pela aquisição de material genético do enterococos resistente à vancomicina (VRE) pelo *Staphylococcus aureus*, conforme mostra a FIG. 5 (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2006).

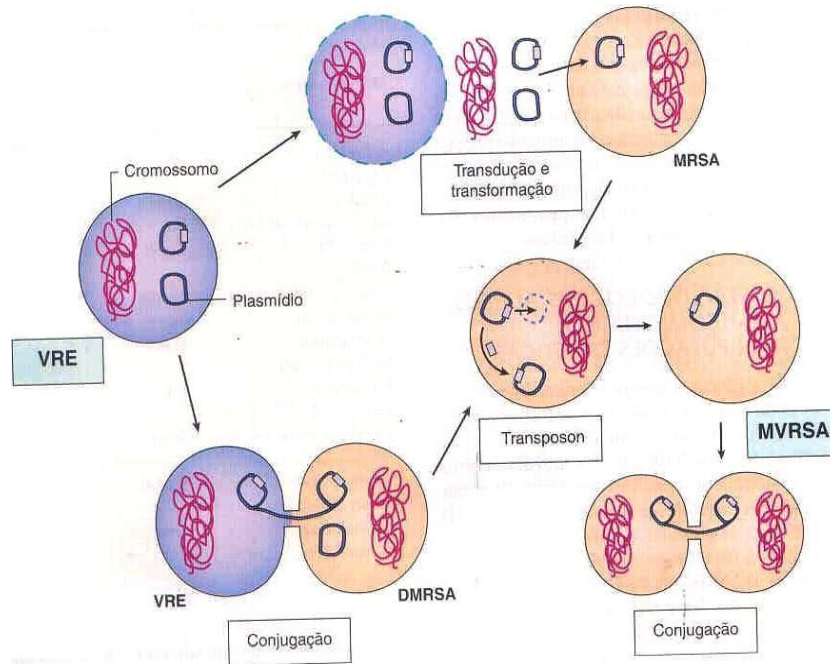


FIGURA 5 – Mecanismos genéticos de evolução do *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina e à vancomicina.

Fonte: MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2006, p. 43.

O VRE contém plasmídeos com múltipla resistência a antibióticos e diversos fatores de virulência. Durante uma infecção simultânea por ambos os microrganismos, um MRSA pode ter adquirido o plasmídeo da resistência enterocócica por transformação (quando um material genético disperso no meio é incorporado ao genoma de uma célula bacteriana) ou por conjugação (quando ocorre transferência do DNA do plasmídeo de uma célula bacteriana para outra) (FIG. 5) (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2006; VERMELHO; BASTOS; SÁ, 2007).

Normalmente, a resistência bacteriana desta espécie está relacionada a uma maior taxa de morbimortalidade, tempo de permanência dos pacientes nos hospitais e custo associado ao tratamento das infecções. Comparações entre taxas de mortalidade, segundo dados do CDC, demonstram que pacientes com infecções por *Staphylococcus aureus* resistentes à oxacilina evoluem mais a óbito do que aqueles com a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), tuberculose e hepatites virais em conjunto (BOUCHER; COREY, 2008).

O tratamento de pacientes com *Staphylococcus aureus* deve levar em consideração, primeiramente, o perfil de resistência do microrganismo. Os ATB mais

comumente utilizados são a oxacilina e a vancomicina, para MSSA ou MRSA, respectivamente. Para definir o tempo de tratamento, deve-se avaliar a possibilidade de retirada do cateter venoso, quando este estiver associado à ICS, e a ocorrência de infecção persistente, ou seja, sem sinais de melhora após 72 horas do início do tratamento. Geralmente, para a ICS por *Staphylococcus aureus* o tratamento antimicrobiano deve ter duração mínima de 14 dias, podendo ser menor em caso de negatificação das culturas ou maior para tratamento de infecções complicadas (ASTIGARRAGA *et al.*, 2007; LIU *et al.*, 2011; MENSA *et al.*, 2008, MERMEL *et al.*, 2009).

Observa-se uma crescente prevalência de MRSA adquiridos na comunidade, inclusive colonizando/infectando pessoas saudas, sendo sua presença não mais restrita a pacientes hospitalizados e com fatores de risco. Ressalta-se que as cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes à oxacilina adquiridas na comunidade (CA-MRSA) são geneticamente diferentes das cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes à oxacilina adquiridas no ambiente hospitalar (HA-MRSA), sugerindo que as CA-MRSA não originaram das HA-MRSA. Geralmente, as CA-MRSA apresentam alta taxa de virulência, causando, inclusive, pneumonias fatais (BOUCHER; COREY, 2008; MENEGOTTO; PICOLI, 2007).

Sabe-se que o *Staphylococcus aureus* é transmitido principalmente por contato direto, através das mãos dos profissionais, e contato indireto, por meio da contaminação de equipamentos e superfícies. Assim, visando à contenção da disseminação deste patógeno, deve-se atentar para a adesão, pela equipe multiprofissional de saúde, às medidas de controle e prevenção, tais como as precauções-padrão, com atenção especial voltada à higienização das mãos (WHO, 2009).

### **3.4 PREVENÇÃO DA DISSEMINAÇÃO DOS MICRORGANISMOS RESISTENTES**

A disseminação de doenças e de microrganismos no ambiente assistencial de saúde é uma questão de grande relevância na atualidade, debatida desde o século passado (CDC, 1970; WHO, 2011). As mudanças nas estratégias de prevenção e controle das infecções vêm se aprimorando com a evolução do conhecimento acerca do processo saúde-adoecimento (NICHATA *et al.*, 2004).

As primeiras recomendações formais para isolamento de pacientes com doenças infecciosas e transmissíveis foram publicadas pelo CDC, em 1970, com o título “Técnicas para isolamento em hospitais”. Estas foram ampliadas, sendo inicialmente denominadas “precauções universais”. Posteriormente, deram origem às “precauções-padrão” (PP), que compreendiam a realização da higienização das mãos, a utilização de EPI (máscaras, óculos, luvas e aventais) como barreiras protetoras, a vacinação contra hepatite B e medidas de prevenção para acidentes com materiais perfurocortantes. As PP estão recomendadas para todos os pacientes, independente do diagnóstico e, também, associadas às precauções baseadas na forma de transmissão, como contato, gotículas ou aerossóis (CDC, 1983; CDC, 1987; GARNER, 1996).

As precauções-padrão estão indicadas para todos os pacientes, independente do diagnóstico, até os dias atuais. Em 2007, em virtude da epidemia da síndrome respiratória aguda severa (SARS), um novo guideline do CDC reafirmou as vias de transmissão, inserindo a higiene respiratória/etiqueta da tosse, prática segura de injeção, uso de máscaras e criação do ambiente protetor (SIEGEL *et al.*, 2007).

Mesmo diante dos esforços das instituições e dos profissionais controladores de infecção para conter a resistência bacteriana e implantar as precauções-padrão, observa-se baixa adesão dos profissionais assistenciais a tais medidas e, com isso, rápida disseminação dos microrganismos multirresistentes (AIELLO *et al.*, 2009; SCHEITHAUER *et al.*, 2009).

Diante das consequências das infecções causadas por MR e, sobretudo, da dificuldade de tratamento destas, as medidas de prevenção e controle ganham destaque pelas agências e sociedades internacionais de saúde e assumem papel fundamental no contexto da contenção da resistência bacteriana (MENDONÇA, 1997; KERR; SNELLING, 2009; O'GRADY *et al.*, 2011; WHO, 2009).

Outras estratégias para a prevenção da resistência bacteriana são discutidas. Dentre elas, merecem destaque: educação permanente dos profissionais de saúde, vigilância ativa das infecções, desinfecção de superfícies, controle do uso de antimicrobianos, manutenção de banco de dados com a identificação dos pacientes infectados/colonizados, educação do paciente e reformulação das políticas públicas voltadas para o controle de IRAS (ANDRADE; LEOPOLDO; HAAS, 2006; DAMASCENO, 2010; WHO, 2001).

Algumas dessas estratégias, como vigilância ativa dos pacientes e uso das precauções de isolamento, podem possuir um custo elevado, entretanto são de extrema relevância, na perspectiva de seu impacto na diminuição das infecções relacionadas à assistência em saúde e, conseqüentemente, da emergência da resistência bacteriana. Tal fato justifica a grande importância dada nos dias atuais à contenção da disseminação da resistência bacteriana, especialmente pelo incentivo à adesão às medidas de prevenção (COCANOUR *et al.*, 2005; WHO, 2001; WHO, 2009).

O uso indiscriminado de antimicrobianos vem sendo destacado como um dos fatores que beneficiam a emergência da resistência bacteriana, sendo que o uso racional destes, além de favorecer a redução da disseminação de microrganismos, pode influenciar a diminuição dos gastos decorrentes de seu uso. Um exemplo disso refere-se ao estudo realizado no Brasil que identificou que após um programa educacional feito com profissionais de um serviço de saúde referente ao uso racional de antimicrobianos houve diminuição significativa na prescrição de alguns ATB de amplo espectro e, conseqüente, redução de gastos com esses medicamentos de até U\$31.523,58 no período avaliado (MELO; CASSETTARI; RIBEIRO, 2008).

### 3.5 CUSTOS DAS INFECÇÕES HOSPITALARES

O termo *custos hospitalares* diz respeito àqueles gastos relativos a materiais e serviços utilizados na produção do cuidado de saúde. Logo, a matéria-prima é considerada uma despesa no ato de sua aquisição, passando a ser um custo no momento de sua utilização (CHING, 2001).

Esses custos podem ser classificados em diretos e indiretos. Os custos diretos são facilmente relacionados a um objeto, e o consumo é medido de maneira objetiva. Referem-se a salários dos profissionais, materiais diversos (medicamentos, limpeza, alimentos, etc.) e custos gerais (depreciação, manutenção de terceiros, etc.). Os custos indiretos não podem ser mensurados no momento de sua ocorrência. Estão associados a gastos com energia elétrica, água, telefone, seguros, manutenção, aluguéis, impostos e taxas, dentre outros (BRASIL, 2006; CHING, 2001; MARTINS, 2000).

Os custos podem ser categorizados como variáveis ou fixos. Os custos variáveis representam recursos cujo fornecimento pode ser ajustado para atender à demanda; ou seja, alteram seu valor na mesma proporção da produção. Normalmente,



são custos diretos, como materiais e mão de obra. Os custos fixos não variam conforme o volume de produção e, geralmente, estão associados aos custos indiretos. Por exemplo: aluguel ou manutenção de equipamentos médicos hospitalares (MARTINS, 2000; CHING, 2001).

Sobre os gastos com infecções hospitalares, é fortemente evidenciado que o tratamento de pacientes que desenvolvem infecção relacionada à assistência em saúde eleva os custos com a internação (diretos e indiretos), quando comparados com aqueles que não desenvolveram tais infecções (ÁLVAREZ-HERNÁNDEZ; AMARO-ORTEGA, 2010; CHEN; CHOU; CHOU, 2005; NIVEN *et al.*, 2010; NOSKIN *et al.*, 2005; OLSEN *et al.*, 2008; PÉREZ *et al.*, 2004; POLA *et al.*, 2003).

Nos casos de infecções associadas a microrganismos multirresistentes, os gastos hospitalares tendem a ser mais elevados, considerando que dentre os custos diretos que sofrem influência com a resistência bacteriana o consumo de medicamentos, em especial os antimicrobianos, merecem destaque, devido ao alto valor desses agentes, principalmente na UTI, pela necessidade de prescrição de drogas cada vez mais “potentes” e de amplo espectro de ação. Além destes gastos, o aumento da permanência hospitalar do paciente e o uso de equipamentos de proteção individual, dentre outros aspectos, podem ser mensuráveis (BAEZ; DENTICE; HEITMANN, 2005; NIEDERMAN, 2001; OTT *et al.*, 2010).

Uma estratégia utilizada para melhorar a eficiência dos gastos dos sistemas de saúde, cujo objetivo principal é executar a avaliação da terapia medicamentosa, refere-se à farmacoeconomia. Esta engloba a identificação, o cálculo e a comparação dos custos relativos ao consumo de antimicrobiano, constituindo uma etapa essencial para determinar os riscos e os benefícios de medicamentos e, conseqüentemente, quais terapias produzem melhores resultados (SECOLI *et al.*, 2005).

No tocante ao impacto da resistência bacteriana nos custos hospitalares, principalmente no consumo de ATB, poucos são os estudos que avaliam esta questão. O conhecimento acerca destes gastos pode servir como um instrumento para promover a otimização das ações no hospital, capaz de auxiliar nas decisões de investimentos e de estoque de medicamentos, dentre outras (MARTINS, 2000).

O estudo dos custos dos tratamentos com antimicrobianos pode ser considerado, portanto, uma ferramenta gerencial indispensável para o controle, a avaliação e o delineamento de ações corretivas, auxiliando no controle das infecções

hospitalares (CALDEIRA *et al.*, 2006; SCARPARO *et al.*, 2009). Pode ser utilizado também para favorecer uma reflexão sobre o custo-benefício das medidas de prevenção das IRAS, principalmente com o intuito de conter a disseminação da resistência bacteriana, incentivando a maior adesão às medidas de controle e o uso racional dos recursos, especialmente dos antibióticos.

### 3.6 SITUAÇÃO ATUAL

A resistência bacteriana é considerada um grave problema mundial de saúde pública, atingindo tanto países desenvolvidos quanto aqueles em desenvolvimento, e evolui mais rapidamente do que a indústria farmacêutica é capaz de produzir novos antimicrobianos. A disseminação dos microrganismos resistentes pode ser facilitada pela globalização, uma vez que a transmissão geográfica contribui para que bactérias resistentes cruzem barreiras, sendo levadas de um país para outro (SIEGEL *et al.*, 2007; RUDHOLM, 2002; VERMELHO; BASTOS; SÁ, 2007).

No cenário mundial, a emergência de cepas resistentes - por exemplo, a *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) ou o *Staphylococcus aureus* com resistência intermediária à vancomicina - vem trazendo preocupações adicionais, dada a complexidade de um tratamento efetivo, devido à redução do arsenal terapêutico e à necessidade de associações empíricas (BALKHAIR *et al.*, 2010; GREGORY *et al.*, 2010).

Apesar de o uso indiscriminado de ATB constituir, desde a década de 1970, um dos pilares da resistência bacteriana, pela venda sem prescrição médica, pelo emprego desses medicamentos pela indústria alimentícia e pela criação de animais, verifica-se, ainda hoje, uma grande preocupação em relação à sua comercialização (VERMELHO; BASTOS; SÁ, 2007).

Diante do atual cenário, iniciativas do governo brasileiro contribuem para a redução da resistência bacteriana, como a Resolução 44, de 26 de outubro de 2010, que preconiza a venda de agentes antimicrobianos somente com receita médica e a sua retenção, com objetivo de exercer melhor controle no que diz respeito à venda e ao consumo destes medicamentos. Tal fato evidencia como a questão começa a ser tratada com mais seriedade no Brasil, ressaltando a necessidade de utilizar os antibióticos de

forma racional, para assegurar a prevenção da disseminação dos microrganismos resistentes (BRASIL, 2010).

Reafirmando a importância do uso inadequado de antimicrobianos como uma preocupação crescente, Rattanaumpawan (2010) reportou que 41,6% das prescrições de antimicrobianos em pacientes hospitalizados na Tailândia foram consideradas inadequadas para o agente etiológico isolado. Ainda, pacientes que tiveram sua prescrição revista apresentaram desfechos mais favoráveis em relação à cura ou melhora dos sintomas, tempo de permanência hospitalar e taxa de mortalidade no tocante às infecções (RATTANAUMPAWAN; SUTHA; THAMLIKITKUL, 2010).

As principais razões do uso inadequado dos agentes antimicrobianos se devem a: falta de conhecimento do médico sobre a indicação do medicamento; receio deste profissional de perder sua autonomia; desejo de satisfazer o paciente, o qual se sente melhor quando recebe uma prescrição; e pressão dos gerentes do serviço, para conter gastos com exames diagnósticos. Outra parcela de inadequação das prescrições tem sido atribuída à falha no diagnóstico, quando, por exemplo, o paciente tem uma infecção viral e o profissional prescreve o ATB, mesmo que não esteja indicado para o quadro (AVORN; SOLOMON, 2000; MELO; CASSETTARI; RIBEIRO, 2008).

No Reino Unido, Fenwick *et al.* (2000) evidenciaram que o tratamento de infecções do trato urinário baseado apenas em sinais clínicos tem maior custo-benefício do que outras estratégias que garantiam um uso restrito dos ATB. Tal achado, quando mal interpretado, pode favorecer a prática de prescrição indiscriminada de ATB com base apenas em sinais clínicos, o que tende a afetar o perfil microbiológico local, aumentar o tempo de tratamento necessário e, ainda, elevar os custos com o tratamento das infecções (LIMA; PASSOS; FRANCO, 2009). Entretanto, tal estudo não levou em consideração que a ausência de confirmação laboratorial pode impactar a emergência da resistência bacteriana, devendo ser interpretado com cautela (FENWICK; BRIGGS; HAWKE, 2000).

A indicação do tratamento com o antimicrobiano deve atender às seguintes premissas: reconhecimento do sítio da infecção, possível agente etiológico (sensível ao agente antimicrobiano escolhido), mínima toxicidade da droga, duração do tratamento segundo protocolos preestabelecidos e preferência por antibióticos de menor custo, considerando a cobertura desejada (VELÁZQUEZ; TORRIJOS, 1997).

Para o controle efetivo do uso do ATB, a otimização quanto à escolha do agente a ser empregado, a duração do tratamento, as melhorias nas práticas de prescrição e o estabelecimento de sistema de monitoramento específico para cada instituição devem ser observados (OLIVEIRA; SILVA, 2008).

Para que haja um controle efetivo das infecções, devido à multifatorialidade destas, observa-se a necessidade da atuação de uma equipe multiprofissional, formada por médicos, microbiologistas, farmacêuticos, epidemiologistas e, inclusive, enfermeiros (EMORI; HALEY; STANLEY, 1980).

No tocante à enfermagem, sua contribuição para a melhoria da qualidade assistencial e a redução de eventos adversos pode ser atribuída às primeiras iniciativas de Florence Nightingale, ainda no século XIX, voltadas para a higiene do ambiente e do paciente e para o tratamento deste, visando à redução das elevadas taxas de mortalidade que assolavam os soldados feridos na guerra (FONTANA, 2006; OLIVEIRA, 2005).

O reconhecimento da atuação do enfermeiro nas atividades do controle de infecção, todavia, só ocorreu por volta de 1950, com a recomendação da “enfermeira epidemiologista”, com funções específicas para a vigilância ativa das infecções. Posteriormente, tal reconhecimento apoiou-se, na década de 1980, nos resultados do projeto *Study on the Efficacy of Nosocomial Infection Control* (SENIC), desenvolvido nos Estados Unidos. Este estudo já descrevia a atuação do enfermeiro no controle de infecção de forma semelhante à que atualmente ainda é defendida, considerando-o a espinha dorsal das atividades de prevenção das infecções no tocante a sua melhor interlocução com todas as unidades hospitalares, devido à sua formação e ao maior investimento em desenvolver programas educacionais e padronização de técnicas e programas de controle de infecção, além de sua dedicação exclusiva a este serviço (EMORI; HALEY; STANLEY, 1980).

No Brasil, a presença do enfermeiro na Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) é obrigatória, sendo que este deve participar das ações de prevenção e controle sistemático da infecção relacionada à assistência em saúde, exercendo atividades de vigilância epidemiológica, medidas de prevenção e avaliação (BRASIL, 1998).

Ratificando o aspecto legal da Portaria 2.616, de 12 de maio de 1998, sobre o papel do enfermeiro no controle de infecção, a Lei do Exercício Profissional (Lei 7.498, de 25 de junho de 1986) destaca que cabe ao enfermeiro, enquanto integrante da

equipe multidisciplinar, a participação no planejamento, execução e avaliação dos cuidados assistenciais (BRASIL, 1986). Neste sentido, a enfermagem é responsável por um cuidado livre de riscos e complicações à pessoa assistida. Com base neste pressuposto, deve atuar coordenando e auxiliando sua equipe na prestação de uma assistência de qualidade, planejada, buscando sempre evitar a ocorrência de danos relacionados ao cuidado. Ainda, deve incentivar a adesão, por parte de toda a equipe multiprofissional de saúde, às medidas de controle e prevenção das IRAS, a qual pode ser facilitada quando o líder da equipe (enfermeiro) participa ativamente do processo (BRASIL, 1986, 1998; SIEGEL *et al.*, 2006).

Assim, a relevância do trabalhos do enfermeiro buscando evidenciar ações do controle de infecção que visem impactar a redução das taxas de morbimortalidade, da disseminação da resistência bacteriana e, especialmente, dos custos com o tratamento dos pacientes que desenvolvem infecções relacionadas à assistência em saúde, é pertinente e necessária, encontrando-se plenamente justificada.

## **4 METODOLOGIA**

## 4- METODOLOGIA

### 4.1 DELINEAMENTO DA PESQUISA

Trata-se de um estudo epidemiológico do tipo coorte histórica com seguimento do paciente, avaliando a partir de uma determinada exposição, o desfecho que se deseja estudar (GORDIS, 2004).

Na coorte histórica, o desenvolvimento da pesquisa e a evolução dos fatos ocorrem em tempos históricos distintos, sendo a exposição identificada a partir de registros passados e os resultados observados no tempo em que o estudo iniciou (FLETCHER; FLETCHER; WAGNER, 1996; GORDIS, 2004).

Neste trabalho, o grupo exposto foi formado por pacientes que desenvolveram infecção da corrente sanguínea relacionada ao cuidar em saúde, tendo como agente causal o *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina e o grupo não exposto aquele formado por pacientes com o mesmo diagnóstico de infecção do grupo anterior, porém associadas à *Staphylococcus aureus* sensível à oxacilina. O desfecho avaliado foi o custo relacionado ao tratamento antimicrobiano em cada um destes grupos de pacientes.

### 4.2 LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi realizado em uma Unidade de Terapia Intensiva vinculada a um hospital geral, de grande porte, de alta complexidade e privado, localizado em Belo Horizonte, o qual tem por objetivo primordial desenvolver atividades assistências, de pesquisa e de ensino.

A UTI do hospital em estudo possui 50 leitos ativos, destinados ao atendimento de pacientes adultos criticamente enfermos. Dentre as principais topografias das infecções que acometem estes pacientes, destacam-se as infecções da corrente sanguínea, seguidas das pneumonias e das infecções do trato urinário.

Para o período de seguimento deste estudo, o hospital teve como média de taxa de infecção relacionada à assistência à saúde 18,8%, sendo a infecção da corrente sanguínea o sítio mais prevalente (33,1%) e o *Staphylococcus aureus* o agente causal mais comum das ICS (29,5%).

### 4.3 POPULAÇÃO/AMOSTRA

A população do estudo foi formada por todos os pacientes que estiveram internados nos leitos da UTI e que receberam o diagnóstico de infecção da corrente sanguínea por *Staphylococcus aureus*, no período de março de 2007 a março de 2011. Para preservar a suposição de independência das observações, apenas a primeira infecção da corrente sanguínea devidamente tratada de cada paciente foi incluída no estudo.

Para o diagnóstico de infecção da corrente sanguínea, considerou-se a definição de acordo com os critérios estabelecidos pelo NHSN, que combina aspectos clínicos e laboratoriais (QUADRO 1) (CDC, 2007).

**QUADRO 1**  
Critérios diagnósticos para infecção da corrente sanguínea, com confirmação microbiológica.

Critério 1	Paciente com <u>uma ou mais hemoculturas positivas</u> coletadas preferencialmente de sangue periférico. O patógeno não está relacionado com infecção em outro sítio.
Critério 2	Pelo menos <u>um dos seguintes sinais ou sintomas</u> : febre ( $> 38^{\circ}\text{C}$ ), tremores, oligúria (volume urinário $< 20$ ml/h), hipotensão (pressão sistólica $< 90\text{mmHg}$ ). Estes sintomas não estão relacionados com infecção em outro sítio; E Duas ou mais hemoculturas (em diferentes punções com intervalo máximo de 48h) com contaminante comum de pele (por exemplo: difteroides, <i>Bacillus</i> spp, <i>Propionibacterium</i> spp, <i>Staphylococcus</i> coagulase negativo, micrococos)

Fonte: Adaptado ANVISA, 2010b, p. 17.

- **Critérios de inclusão**

Foram elegíveis para o estudo os pacientes que atenderam aos seguintes critérios de inclusão:



❖ Pacientes que receberam o diagnóstico de infecção da corrente sanguínea, de acordo com os critérios estabelecidos pelo NHSN (Sinais e sintomas + Exame laboratorial), que tiveram confirmação do microrganismo causador e o perfil de resistência destes aos antimicrobianos pelo resultado de exame laboratorial;

❖ Pacientes que completaram o tratamento com antimicrobiano para infecção da corrente sanguínea associada ao cuidar em saúde durante a internação hospitalar.

- **Critérios de exclusão**

Foram excluídos os pacientes que apresentaram as seguintes características:

❖ Presença de infecções da corrente sanguínea causadas concomitantemente por microrganismos sensíveis e resistentes;

❖ Pacientes da UTI com diagnóstico de infecção da corrente sanguínea, ainda em tratamento antimicrobiano ao término do estudo ou que evoluíram a óbito antes de completar o tratamento antimicrobiano, impossibilitando o cálculo do custo total do tratamento.

## **4.4 VARIÁVEIS**

### **4.4.1 VARIÁVEL DEPENDENTE**

#### **4.4.1.1 Custo total do tratamento com antimicrobiano em pacientes com infecção da corrente sanguínea por microrganismo resistente**

Foi calculado o custo (em reais) com antimicrobiano para o tratamento de cada paciente, sendo considerados o número de doses administradas e o custo de cada dose do antimicrobiano prescrito, expressos de acordo com o valor da mediana e do intervalo interquartil, uma vez que a variável não teve distribuição normal.

Esta variável foi avaliada levando-se em consideração o custo de acordo com o tipo de tratamento recebido pelo paciente, podendo este ser empírico (ocorrido antes do resultado de cultura) ou direcionado (de acordo com o agente causal da ICS).

### **4.4.2 VARIÁVEIS INDEPENDENTES (EXPLICATIVAS)**

#### **4.4.2.1 Sexo**

Foi considerado o sexo do paciente de acordo com as categorias:

- ❖ Feminino;
- ❖ Masculino.

#### **4.4.2.2 Idade**

A idade foi calculada a partir da data de nascimento do paciente e da data de admissão na instituição do estudo, expressas em anos completos, de acordo com o valor da mediana e do intervalo interquartilico.

#### **4.4.2.3 Procedência**

A procedência do paciente foi categorizada de acordo com a origem deste, da seguinte forma:

- ❖ Comunidade;
- ❖ Outros hospitais.

#### **4.4.2.4 Diagnóstico à admissão**

O diagnóstico do paciente foi analisado à admissão e categorizado de acordo com a Classificação Internacional de Doenças (CID-10), a qual agrupa as doenças de acordo com suas características comuns, segundo as seguintes categorias:

- ❖ Doenças infecciosas;
- ❖ Doenças do sistema circulatório;
- ❖ Doenças do sistema respiratório;
- ❖ Doenças do sistema digestivo;
- ❖ Causas externas de morbidade e de mortalidade;
- ❖ Outras (doenças do sistema nervoso, osteomuscular, geniturinário, afecções do período perinatal, sinais anormais de exames).

#### **4.4.2.5 Severidade clínica dos pacientes**

Para a caracterização da severidade clínica dos pacientes, foi adotado o índice de gravidade clínica à admissão, segundo o critério APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), aceito internacionalmente e utilizado para avaliar o risco do paciente admitido na UTI de evoluir ao óbito (NOGUEIRA *et al.*, 2007).

Para o cálculo do APACHE II, foram consideradas as primeiras 24 horas da admissão do paciente na UTI, sendo as principais variáveis fisiológicas avaliadas: idade, patologia de base, temperatura, pressão arterial sistêmica, frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão de oxigênio, escala de Glasgow, sódio, potássio e creatinina, dentre outras.

O APACHE II gera valores contínuos, que variam de 0 (zero) a 71, sendo que quanto maior a gravidade do paciente mais elevado o valor encontrado e maior o risco do paciente evoluir a óbito. Neste estudo, esta variável foi expressa de acordo com o valor da mediana e do intervalo interquartil.

#### **4.4.2.6 Tipo de tratamento**

O tipo de tratamaneto ao qual o paciente foi submetido foi avaliado, podendo ser:

- ❖ Clínico;
- ❖ Cirúrgico.

#### **4.4.2.7 Procedimentos invasivos**

Foi considerada a presença ou ausência de procedimentos invasivos aos quais o paciente havia sido submetido durante a internação:

- ❖ Sim;
- ❖ Não.

#### 4.4.2.8 Tipo de procedimentos invasivos

Para pacientes que tinham sido submetidos a procedimentos invasivos, foram considerados os seguintes:

- ❖ Ventilação mecânica;
- ❖ Sondagem vesical de demora;
- ❖ Cateter venoso central; e
- ❖ Cateter de pressão intra-arterial.

#### 4.4.2.9 Tempo de permanência do dispositivo invasivo

Foi considerado o tempo de permanência dos procedimentos invasivos, em dias (por exemplo, cateter venoso central/dia), expresso de acordo com o valor da mediana e do intervalo interquartil.

#### 4.4.2.10 Perfil de resistência do microrganismo causador da infecção

Os pacientes incluídos no estudo foram agrupados de acordo com o perfil de resistência do *Staphylococcus aureus* associado à ICS, considerando como marcador para resistência a oxacilina:

- ❖ *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina;
- ❖ *Staphylococcus aureus* sensível à oxacilina.

#### 4.4.2.11 Microrganismos colonizadores

Os microrganismos considerados para a colonização dos pacientes foram aqueles de relevância epidemiológica e multirresistentes, identificados de acordo com a espécie e o perfil de resistência:

- ❖ *Enterococcus* spp. resistente à vancomicina;
- ❖ *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina;
- ❖ *Klebsiella pneumoniae* resistente aos carbapenêmicos;
- ❖ *Acinetobacter baumannii* resistente ao meropenem;
- ❖ *Pseudomonas aeruginosa* resistente ao meropenem;

- ❖ *Enterobacter* spp. resistente às cefalosporinas.

#### **4.4.2.12 Tempo de permanência na unidade de terapia intensiva**

Foi considerado o tempo de permanência do paciente na UTI, da data de admissão neste setor até a transferência da UTI para outra unidade ou óbito do paciente, em dias completos, expressa de acordo com o valor da mediana e do intervalo interquartilico.

#### **4.4.2.13 Tempo de permanência na instituição**

Foi considerado o tempo de permanência do paciente no hospital da data de admissão na instituição até a alta/óbito, em dias completos, expressa de acordo com o valor da mediana e do intervalo interquartilico.

#### **4.4.2.14 Desfecho do paciente**

Foi considerado como desfecho do paciente, após o tratamento, as seguintes condições:

- ❖ Óbito;
- ❖ Alta hospitalar.

#### **4.4.2.15 Antimicrobianos utilizados**

Inicialmente, foram considerados os agentes antimicrobianos utilizados pelos pacientes para o tratamento da infecção da corrente sanguínea causada por *Staphylococcus aureus*. Em seguida, os antimicrobianos utilizados foram agrupados de acordo com a classificação química, conforme apresenta o QUADRO 2:

## QUADRO 2

Classificação química dos antimicrobianos.

<b>Classe</b>	<b>Grupo</b>	<b>Antimicrobiano</b>
<b>Penicilina</b>		Oxacilina
<b>Combinação de <math>\beta</math> lactamase - inibidor de <math>\beta</math> lactamase</b>		Ampicilina/sulbactam Piperacilina/tazobactam
<b>Cefepem</b>	Cefalosporinas	Cefepima Ceftazidima
<b>Carbapenêmicos</b>		Meropenem Ertapanem
<b>Glicopeptídeos</b>	Glicopeptídeos	Vancomicina
	Lipoglicopeptídeo	Teicoplanina
<b>Lipopeptídeos</b>	Polimixinas	Polimixina B
<b>Macrolídeos</b>		Clarithromicina
<b>Oxazolidinona</b>		Linezolida
<b>Quinolonas</b>	Fluoroquinolonas	Ciprofloxacina

Fonte: Adaptado CLSI, 2011, p. 154-155.

**4.4.2.14 Tipo de tratamento**

O tratamento antimicrobiano dos pacientes foi dividido em dois tipos:

- ❖ Tratamento empírico (anterior ao resultado de cultura);
- ❖ Tratamento direcionado (após o resultado de cultura).

Esta divisão se fez necessária, uma vez que os resultados laboratoriais para a identificação dos microrganismos e o respectivo perfil de sensibilidade demoram, em média, 72 horas na instituição. Assim, primeiramente, foi iniciado um tratamento baseado nos sinais e sintomas do paciente e também na prevalência de microrganismos na instituição (tratamento empírico). Posteriormente, os antibióticos foram ajustados de acordo com os resultados da cultura (tratamento direcionado).

#### **4.4.2.15 Tempo de tratamento**

Foi considerado o tempo de tratamento efetivo dos pacientes com ICS (em dias), sendo expresso de acordo com o valor da mediana e do intervalo interquartílico. Posteriormente, foi categorizado segundo a duração terapêutica recomendada por guidelines internacionais (ASTIGARRAGA *et al.*, 2007; LIU *et al.*, 2011; MENSA *et al.*, 2008, MERMEL *et al.*, 2009):

- ❖ De 5 a 7 dias;
- ❖ Entre 8 e 13 dias;
- ❖ De 14 a 17 dias.

#### **4.4.2.16 Número de doses administradas**

Foi contabilizado o número de doses administradas, de acordo com o registro de enfermagem, disponível no sistema de prontuário eletrônico. Esta variável foi expressa de acordo com o valor da mediana e do intervalo interquartílico.

#### **4.4.2.17 Custo de cada dose do antimicrobiano**

Foi considerado o custo de cada dose de antimicrobiano prescrito, de acordo com os valores disponíveis pelo Guia Farmacêutico Brasíndice.<sup>1</sup>

#### **4.4.2.18 Custo do tratamento para cada antimicrobiano**

Foi calculado o custo do tratamento para os antibióticos mais utilizados, levando-se em consideração o valor e o número de doses administradas, expressos de acordo com o valor da mediana e do intervalo interquartílico.

---

<sup>1</sup> O Guia Farmacêutico Brasíndice é publicado, bimestralmente, pela Editora Andrei. Traz informações sobre assuntos farmacêuticos e hospitalares, inclusive relacionados aos custos de comercialização de insumos médico-hospitalares e medicamentos.

#### 4.5 COLETA DE DADOS

Inicialmente, os dados foram coletados por meio de fontes secundárias, tais como prontuários dos pacientes (sistema MV 2000i<sup>®</sup>) e registros da comissão de controle de infecção hospitalar (programa Janus<sup>®</sup>) utilizando-se um instrumento estruturado (APÊNDICE 1).

O instrumento continha informações quanto à identificação do paciente (registro, nome, endereço, clínica, serviço, data de nascimento, idade, sexo e procedência), perfil clínico (severidade clínica, tipo de paciente, diagnóstico à admissão e comorbidades), internação (procedimentos cirúrgicos, permanência hospitalar, procedimentos invasivos, colonização por MR, ocorrência de infecção hospitalar e antimicrobianos utilizados) e desfecho (alta, óbito ou transferência).

Posteriormente, foram coletados os dados referentes aos custos dos antimicrobianos utilizados no tratamento dos pacientes. Ressalta-se que foram considerados apenas os custos diretos relacionados ao uso de antimicrobianos no tratamento da ICS por *Staphylococcus aureus*. Tais dados foram levantados com base no valor anual de cada dose de antimicrobiano, de acordo com o Brasíndice (GUIA FARMACÊUTICO, 2007). Foi usado como referência o preço de venda dos medicamentos, de acordo com o preço máximo ao consumidor, com Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS) de 18%. Para a coleta destes dados, foi utilizado um instrumento estruturado (APÊNDICE 2).

#### 4.6 ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram tabulados no programa estatístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) para Windows versão 19.0.

Primeiramente, foi realizada a análise descritiva dos dados, com a apresentação dos valores das medianas e intervalo interquartilico (valor percentil 25% - valor percentil 75%) das variáveis contínuas, uma vez que a maior parte das variáveis contínuas não apresentou distribuição normal, e do valor absoluto e percentual das variáveis categóricas. Para testar a normalidade das variáveis, utilizou-se o teste Kolmogorov - Smirnov.



Em seguida, para identificar as diferenças entre as variáveis relacionadas à ocorrência de infecção por MR ou MS, calculou-se a força das associações e seus respectivos intervalos de confiança de 95%. A comparação de proporções foi realizada pelo teste qui-quadrado, ou exato de Fisher, em caso de variáveis categóricas e pelo teste Mann-Whitney em caso de variáveis contínuas (VIEIRA, 2008).

Foi utilizado um modelo de regressão linear para descrever a relação entre o custo com o tratamento antimicrobiano da infecção por MR ou MS e o conjunto de variáveis independentes. Foram construídos três modelos, considerando como variável dependente em cada um deles o custo do tratamento empírico, direcionado ou ambos. Para cada modelo, as variáveis foram inseridas isoladamente, utilizando-se o método “stepwise”, permanecendo apenas aquelas com valor de  $p < 0,2$ .

Os resultados foram considerados significativos a um nível de significância de 5% ( $p < 0,05$ ), com intervalo de confiança de 95%.

#### **4.7 ASPECTOS ÉTICOS**

O projeto “Perfil epidemiológico dos microrganismos multirresistentes em um hospital universitário” foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP), da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), sob o parecer ETIC 267/2003.

Por se tratar de um subprojeto do projeto referido, a presente proposta também foi encaminhada ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais, observando-se a Resolução 196/96 para pesquisa em seres humanos. As informações obtidas foram de caráter confidencial, garantindo o completo anonimato dos participantes por ocasião da divulgação dos resultados e mantido o sigilo sobre a identificação da instituição. Ainda, foi solicitada anuência institucional para a utilização das informações fornecidas (ANEXO 1).

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais, sob o parecer ETIC 658/2011 (ANEXO 2).

## **5 RESULTADOS**

## 5- RESULTADOS

Foram identificados 78 pacientes com diagnóstico de infecção da corrente sanguínea associada a *Staphylococcus aureus* entre março de 2007 e março de 2011. Destes, oito foram excluídos por apresentarem infecções relacionadas a microrganismos resistentes e sensíveis concomitantemente e outros oito por terem evoluído a óbito antes de finalizar o tratamento. Dos 62 pacientes restantes, 31 foram incluídos no grupo de pacientes com *Staphylococcus aureus* resistente e 31 no grupo de pacientes com *Staphylococcus aureus* sensível.

De acordo com as características clínicas dos 62 de pacientes admitidos no estudo, observou-se que a maior parte era do sexo masculino (56,5%), possuía como mediana de idade 76 anos (55,3-82,3), provinha da comunidade (100%), era atendida pela clínica médica (38,7%), apresentava como mediana do APACHE II o valor 15,0 (11,0 – 26,3), tinha como principal diagnóstico a admissão doenças relacionadas ao sistema circulatório (35,5%), foi submetida a procedimentos cirúrgicos (29%) e evoluiu a óbito (59,7%) após o tratamento da ICS. A mediana do tempo de permanência dos pacientes na UTI foi de 34,5 dias (15,8-63,8) e no hospital, de 68,5 dias (26,5-103,5).

Em relação aos procedimentos invasivos, 90,3% dos pacientes foram submetidos à ventilação mecânica; 88,7%, ao uso do cateter venoso central; e 88,7%, à sondagem vesical de demora; e 87,1%, fizeram uso do cateter de pressão intra-arterial.

Ressalta-se, ainda, que 62,9% dos pacientes estiveram colonizados por microrganismos multirresistentes de importância epidemiológica em algum momento da internação, sendo os mais frequentes o *Acinetobacter baumannii* (45,2%), seguido do *Staphylococcus aureus* (35,5%), *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa* (24,2% cada), *Enterobacter spp* (22,6%) e *Enterococcus spp* (3,2%).

A TABELA 1 apresenta as características clínico-epidemiológicas dos pacientes, de acordo com o perfil de resistência do agente causal da infecção da corrente sanguínea (*Staphylococcus aureus* resistente ou sensível à oxacilina).

TABELA 1

Características clínico-epidemiológicas dos pacientes (n = 62), de acordo com o perfil de sensibilidade do agente causal da infecção da corrente sanguínea (*Staphylococcus aureus* resistente ou sensível à oxacilina). Belo Horizonte, 2011.

Variáveis	MRSA % (N = 31)	MSSA % (N = 31)	Valor-p
<b>Sexo</b>			
Feminino	48,4	38,7	0,442
Masculino	51,6	61,3	
<b>Idade (anos)</b>	76 (53-86)	72 (56-81)	0,540
<b>Diagnóstico à Admissão</b>			
Doenças do sistema circulatório	35,5	35,5	1,000
Doenças do sistema respiratório	29,0	25,8	0,776
Doenças do sistema digestivo	12,9	16,1	0,718
Doenças infecciosas	9,7	3,2	0,612
Causas externas	3,2	16,1	0,195
Outros	25,8	9,7	0,096
<b>Severidade Clínica</b>			
APACHE II	15 (12-24)	15 (11-28)	0,617
<b>Tipo de tratamento</b>			
Clínico	71	71	1,000
Cirúrgico	29	29	
<b>Procedimentos invasivos</b>			
Ventilação mecânica	87,1	93,5	0,671
Cateter venoso central	90,3	87,1	1,000
Sondagem vesical de demora	90,3	87,1	1,000
Cateter de pressão intra-arterial	90,3	83,9	0,707
<b>Colonização por microrganismo resistente</b>	80,6	45,2	<b>0,004</b>
<i>Enterococcus spp.</i>	3,2	3,2	1,000
<i>Staphylococcus aureus</i>	54,8	16,1	<b>0,001</b>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	25,8	22,6	0,767
<i>Acinetobacter baumannii</i>	58,1	32,3	<b>0,041</b>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	32,3	16,1	0,138
<i>Enterobacter sp.</i>	38,7	6,5	<b>0,002</b>
<b>Tempo de Permanência</b>			
Hospital (dias)	88 (33-116)	51 (21-94)	0,118
UTI (dias)	33 (18-70)	35 (13-57)	0,307
<b>Desfecho</b>			
Óbito	67,7	51,6	0,196
Alta hospitalar	32,3	48,4	0,196

Conforme os dados apresentados na TAB. 1, apenas para colonização por microrganismos resistentes, mais especificamente para os microrganismos *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii* e *Enterobacter* spp., encontrou-se diferença significativa entre os dois grupos analisados ( $p < 0,05$ ).

Vale ressaltar que 76,2% dos pacientes desenvolveram outras infecções durante o período de internação além da infecção da corrente sanguínea avaliada neste trabalho. Estas infecções não ocorreram simultaneamente com a ICS avaliada neste estudo, sendo que a maior parte delas já havia sido tratada ou ocorreu posteriormente ao tratamento da ICS em questão. Ao se avaliar a ocorrência de outras infecções de acordo com os grupos de pacientes com ICS por MRSA ou MSSA, não foi encontrada diferença em relação às topografias mais prevalentes (pneumonia, infecção do trato urinário e infecção de sítio cirúrgico) e ao número destas infecções (mediana de 2,5 infecções por paciente).

Quando considerada a ocorrência de resistência bacteriana, levando-se em consideração os microrganismos associados a essas outras infecções, observou-se que 40 pacientes desenvolveram infecções associadas a microrganismos resistentes em algum momento da internação, enquanto 22 apresentaram infecções relacionadas apenas a microrganismos sensíveis.

Ao basear as análises na ocorrência de IRAS por MR durante toda a internação, encontrou-se diferença estatística para desfecho do paciente ( $p = 0,025$ ), colonização por microrganismo resistente ( $p = 0,000$ ), tempo de permanência no hospital ( $p = 0,000$ ) e tempo de permanência na UTI ( $p = 0,001$ ). Pacientes que desenvolveram infecções ocasionadas por microrganismos resistentes tiveram maiores taxas de óbito e de colonização e maiores períodos de permanência, tanto na instituição quanto na UTI, quando comparados com pacientes que tiveram infecções apenas por microrganismos sensíveis (TAB. 2).

TABELA 2  
Características clínico-epidemiológicas dos pacientes (n=62), de acordo o perfil de sensibilidade dos microrganismos associados às demais infecções adquiridas. Belo Horizonte, 2011.

(Continua)

Variáveis	Resistente % (N = 40)	Sensível % (N = 22)	Valor-p
<b>Sexo</b>			
Feminino	45,0	40,9	0,756
Masculino	55,0	59,1	

TABELA 2

Características clínico-epidemiológicas dos pacientes (n=62), de acordo o perfil de sensibilidade dos microrganismos associados às demais infecções adquiridas. Belo Horizonte, 2011.

Variáveis	(Conclusão)		
	Resistente % (N = 40)	Sensível % (N = 22)	Valor-p
<b>Idade (anos)</b>	77,5 (54,0-86,0)	68,5 (55,0-79,5)	0,171
<b>Diagnóstico à Admissão</b>			
Sistema circulatório	37,5	31,8	0,655
Sistema respiratório	30,0	22,7	0,539
Sistema digestivo	15,0	13,6	1,000
Doenças infecciosas	7,5	4,5	1,000
Causas externas			
Outros	20,0	13,6	0,732
<b>Severidade Clínica</b>			
APACHE II	15,0 (11,5-22,0)	14,0 (10,0-20,0)	0,924
<b>Tipo de tratamento</b>			
Clínico	67,5	77,3	0,417
Cirúrgico	32,5	22,7	
<b>Procedimentos invasivos</b>			
Ventilação mecânica	90,0	90,9	1,000
Cateter venoso central	92,5	81,8	0,233
Sondagem vesical de demora	92,5	81,8	0,233
Cateter de pressão intra-arterial	90,0	81,8	0,438
<b>Colonização por microrganismo resistente</b>	80,0	31,8	<b>0,000</b>
<i>Enterococcus spp.</i>	5,0	0,0	0,535
<i>Staphylococcus aureus</i>	52,5	4,5	<b>0,000</b>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	32,3	9,1	<b>0,039</b>
<i>Acinetobacter baumannii</i>	62,5	13,6	<b>0,000</b>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	32,5	9,1	<b>0,039</b>
<i>Enterobacter sp.</i>	5,0	0,0	0,535
<b>Número de outras infecções</b>	4,0	1,5	<b>0,000</b>
<b>Sítio das outras infecções</b>			
Pneumonia	47,5	22,7	0,055
Infecção do trato urinário	37,5	13,6	<b>0,048</b>
Outro	42,5	13,6	<b>0,020</b>
<b>Tempo de Permanência</b>			
Hospital (dias)	90,0 (51,0-144,0)	34,5 (16,0-59,0)	<b>0,000</b>
UTI (dias)	47,0 (23,0-75,5)	17,0 (11,5-36,0)	<b>0,001</b>
<b>Desfecho</b>			
Óbito	70,0	40,9	<b>0,025</b>
Alta hospitalar	30,0	59,1	

Ainda de acordo com a TAB. 2, observou-se que pacientes que tiveram em algum momento da internação IRAS por MR desenvolveram maior número de outras infecções, sendo o sítio mais prevalente o trato urinário.

No que diz respeito ao tempo de permanência dos dispositivos invasivos, ressalta-se que não houve diferença na distribuição da mediana dos grupos analisados. O procedimento invasivo com maior mediana de permanência para ambos os grupos foi o cateter venoso central (34 dias), seguido da ventilação mecânica (26 dias), do cateter de pressão intra-arterial (23,5 dias) e da sondagem vesical de demora (18 dias).

Em relação ao tratamento antimicrobiano para ICS, destaca-se que na instituição do estudo existe uma padronização de condutas, fundamentada em recomendações de guidelines internacionais (ASTIGARRA *et al.*, 2007; MENSA *et al.*, 2008). Devido ao longo período de permanência dos pacientes na UTI e às altas taxas de resistência bacteriana, inicia-se o tratamento empírico com antimicrobianos de amplo espectro de ação (vancomicina, polimixina B e meropenem ou ertapenem), sendo estes ajustados após os resultados da cultura (tratamento direcionado). A este ajuste dos antimicrobianos dá-se o nome de “descalonamento”, que apresenta como principal vantagem a possibilidade de diminuição do espectro de ação do agente antimicrobiano empregado, favorecendo a redução dos custos e reduzindo a seleção de bactérias multirresistentes.

Encontrou-se neste estudo que a maior parte dos pacientes utilizou antibiótico empírico (77,4%), sendo que do grupo de pacientes infectados por microrganismo resistentes, 67,7% receberam tratamento empírico e do grupo de pacientes com microrganismo sensível, 87,1% ( $p = 0,068$ ). O não recebimento do tratamento empírico se deu por ausência do diagnóstico de infecção antes dos resultados de cultura.

Os antibióticos prescritos com maior frequência nesta etapa foram vancomicina (69,4%), polimixina B (46,8%), ertapenem (29,0%), meropenem (24,2%), cefepima (3,2%) e cefotaxime, tazocin, oxacilina e ampicilina (1,6% cada). A maior parte dos pacientes recebeu mais de um antibiótico para o tratamento empírico, tendo como mediana o valor de 2,4 (2,0-4,0).

Com base nestes antibióticos, o GRÁFICO 1 retrata a distribuição das classes de antimicrobianos prescritas com maior frequência antes dos resultados de cultura, de acordo com o perfil de sensibilidade do agente causal da ICS (MRSA ou

MSSA). Destaca-se que não houve diferença significativa entre os grupos analisados para nenhuma classe de antimicrobianos prescrita empiricamente ( $p > 0,05$ ).

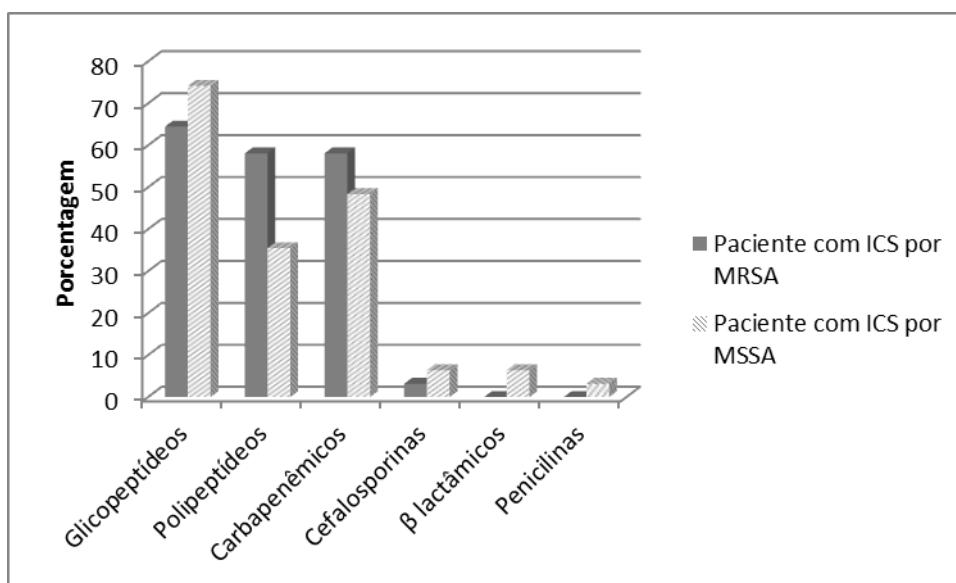


GRÁFICO 1 – Distribuição das classes de antimicrobianos prescritas para tratamento empírico, de acordo com o perfil de sensibilidade do agente causal da infecção da corrente sanguínea (MRSA ou MSSA). Belo Horizonte, 2011.

Após os resultados de cultura, ressalta-se que 90,3% do total de pacientes recebeu tratamento direcionado, sendo 93,5% para os pacientes infectados por MRSA e 87,1% para aqueles com MSSA ( $p = 0,671$ ). O não ajuste do tratamento antimicrobiano ocorreu, provavelmente, pela demora do resultado da cultura, sendo que o tratamento empírico em alguns momentos já estava finalizando ou o paciente não apresentava mais os sintomas da infecção, optando-se por não realizar o direcionamento.

Os antibióticos prescritos com maior frequência durante o tratamento direcionado para ambos os grupos foram: vancomicina (45,2%), oxacilina (40,3%), ampicilina (3,2%) e linezolida, teicoplanina, cefotaxima e ciprofloxacina (1,6% cada um).

A TAB. 3 mostra a distribuição percentual dos pacientes de acordo com o uso de antibióticos após o resultado da cultura, agrupados segundo sua classificação química e o perfil de sensibilidade do agente causal da ICS (MRSA ou MSSA).



TABELA 3

Distribuição dos pacientes (n = 62) que receberam antimicrobiano após o resultado da cultura, de acordo com a classificação química e com o perfil de sensibilidade do agente causal da infecção da corrente sanguínea (*Staphylococcus aureus* sensível ou resistente à oxacilina). Belo Horizonte, 2011.

Classes de antibióticos	MRSA % (N = 31)	MSSA % (N = 31)	Valor-p
<b>Glicopeptídeos</b>			
Vancomicina	83,9	6,5	<b>0,000</b>
Teicoplanina	3,2	0,0	1,000
<b>Oxazolidinona</b>			
Linezolida	3,2	0,0	1,000
<b>Penicilina</b>			
Oxacilina	0	80,6	<b>0,000</b>
Ampicilina	3,2	3,2	1,000
<b>Outros</b>			
Cefotaxima	0	3,2	1,000
Ciprofloxacina	3,2	0	1,000

De acordo com a TAB. 3, conforme previsto, o grupo de pacientes com infecção por *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina utilizou significativamente mais vancomicina quando comparado ao grupo de pacientes com infecção por *Staphylococcus aureus* sensível à oxacilina. Em contrapartida, este grupo (MSSA) utilizou mais oxacilina após o resultado da cultura do que o primeiro grupo (MRSA).

Quanto ao tempo de terapêutica, obteve-se como mediana para o tratamento antes da confirmação do agente causal para ambos os grupos o período de quatro dias (3,0-6,0); e para o tratamento direcionado, seis dias (4,0-7,8). Isto totalizou o período de tratamento de oito dias (7,0-9,0). A TAB. 4 retrata a distribuição da mediana do tempo de tratamento empírico, direcionado e total, de acordo com o perfil de sensibilidade do agente causal da ICS (MRSA ou MSSA).

TABELA 4

Mediana do tempo de tratamento empírico, direcionado e total, de acordo com o perfil de sensibilidade do agente causal da infecção da corrente sanguínea (*Staphylococcus aureus* sensível ou resistente à oxacilina). Belo Horizonte, 2011.

Tipo de tratamento	Tempo de tratamento (dias)		Valor-p
	MRSA Mediana (intervalo interquartilico)	MSSA Mediana (intervalo interquartilico)	
<b>Empírico</b>	4,0 (3,0-5,5)	4,0 (3,0-6,0)	0,924
<b>Direcionado</b>	7,0 (5,5-8,0)	5,0 (3,0-7,0)	<b>0,004</b>
<b>Total</b>	8,0 (7,0-10,0)	8,0 (7,0-9,0)	0,381

Conforme apresenta a TAB. 4, apenas para o tempo de tratamento direcionado houve diferença entre os grupos: pacientes infectados por microrganismo resistente receberam um tratamento com maior duração ( $p = 0,004$ ).

Ainda em relação ao tempo de terapêutica total, a TAB. 5 mostra a distribuição dos pacientes de acordo com o tempo de tratamento categorizado.

TABELA 5

Distribuição dos pacientes, de acordo com o tempo de tratamento categorizado e com o perfil de sensibilidade do agente causal da infecção da corrente sanguínea (*Staphylococcus aureus* sensível ou resistente à oxacilina). Belo Horizonte, 2011.

Tempo de tratamento	MRSA % (N = 31)	MSSA % (N = 31)	Valor-p
≤ 7 dias	35,5	35,4	
8-13 dias	45,1	61,4	
≥14 dias	19,4	3,2	0,434

Com base nas informações da TAB. 5, observa-se que uma pequena parcela dos pacientes, tanto do grupo infectado por MRSA (19,4%) quanto do grupo infectado por MSSA (3,2%), recebeu tratamento antimicrobiano por período superior a 14 dias.

Após a avaliação dos antimicrobianos mais utilizados pelos pacientes, determinou-se o número de doses administradas em cada grupo de pacientes, em conformidade com a prescrição médica e os registros de enfermagem, para cada

antimicrobiano, conforme mostra a TAB. 6. Para esta análise, levaram-se em consideração apenas os antimicrobianos mais utilizados pelos pacientes.

TABELA 6

Mediana do número de doses administradas, de acordo com o antimicrobiano e com o perfil de sensibilidade do agente causal da infecção da corrente sanguínea (*Staphylococcus aureus* sensível ou resistente à oxacilina). Belo Horizonte, 2011.

<b>Antimicrobiano</b>	<b>MRSA Mediana (n)</b>	<b>MSSA Mediana (n)</b>	<b>Valor-p</b>
<b>Tratamento empírico</b>			
Ertapenem	6,0 (11)	5,0 (7)	0,227
Meropenem	13,0 (7)	6,0 (8)	<b>0,023</b>
Polimixina B	8,5 (18)	8,0 (11)	0,455
Vancomicina	10,0 (20)	9,0 (23)	0,457
<b>Tratamento direcionado</b>			
Oxacilina	-	96 (25)	<b>0,000</b>
Vancomicina	16,0 (26)	17,5 (2)	0,755

Conforme a TAB. 6, no tratamento empírico, apenas para o antimicrobiano meropenem houve diferença entre o número de doses administradas de acordo com o grupo do paciente ( $p = 0,023$ ). A diferença encontrada para oxacilina se deve ao fato de nenhum paciente do grupo infectado por MRSA ter recebido tratamento direcionado com este antimicrobiano, uma vez que esta droga é recomendada como marcador de sensibilidade, indicando que os microrganismos deste grupo eram resistentes a este antibiótico.

Dentre os agentes antimicrobianos mais utilizados no tratamento dos pacientes incluídos no estudo, os que apresentaram as doses mais caras durante o tratamento empírico foram o ertapenem, seguido do meropenem. Todavia, para o tratamento direcionado, os antibióticos com maiores custos foram a linezolida, seguida da teicoplanina. As médias dos custos das doses de cada antibiótico, entre os anos de 2007 e 2011, estão apresentadas na TAB. 7.

TABELA 7

Custo médio de cada dose dos antimicrobianos prescritos, entre os anos de 2007 e 2011.  
Belo Horizonte, 2011.

Antibióticos	Custo médio de cada dose (reais)
Oxacilina (Staficilin) 500mg	8,89
Ampicilina (Amplacilina) 1gr	9,76
Cefotaxima (Cefotaxima Fabra®) 1gr	31,16
Vancomicina (Vancocina) 500mg	33,54
Ceftriaxona (Rocefin) 1gr	46,89
Cefepima (Maxcef) 1gr	66,31
Ciprofloxacina (Cipro) 200mg/100ml	112,58
Polimixina B (Bedfordpoli- B) 500.000 UI	120,27
Piperacilina/Tazobactam (Tazocin) 4g/500mg	127,03
Teicoplanina (Teiconin) 200 mg	251,64
Meropenem (Meronem) 1gr	251,99
Linezolida (Zycox) 600mg/300ml	274,92
Ertapenem (Invanz) 1gr	325,34

\*Referência do Brasíndice.

No que diz respeito aos custos para o tratamento dos pacientes, o GRAF. 2 traz os custos com o tratamento antimicrobiano empírico, direcionado e ambos.

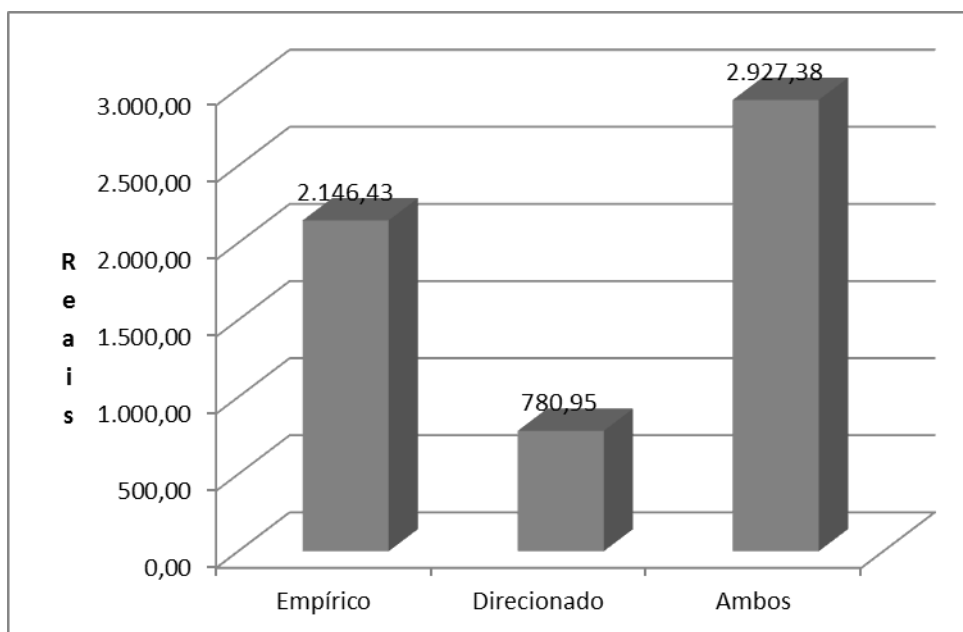


GRÁFICO 2 – Mediana dos custos do tratamento antimicrobiano por paciente, de acordo com o momento empírico, direcionado ou ambos. Belo Horizonte, 2011.

Conforme observado no GRÁF. 2, o direcionamento do antibiótico utilizado no tratamento influenciou fortemente uma queda nos gastos com antimicrobianos ( $p = 0,000$ ). Destaca-se que para esta análise avaliaram-se apenas os pacientes efetivamente tratados em cada momento.

O GRÁF. 3 apresenta as diferenças das medianas dos custos com tratamento antimicrobiano empírico, direcionado e total, para cada grupo de pacientes.

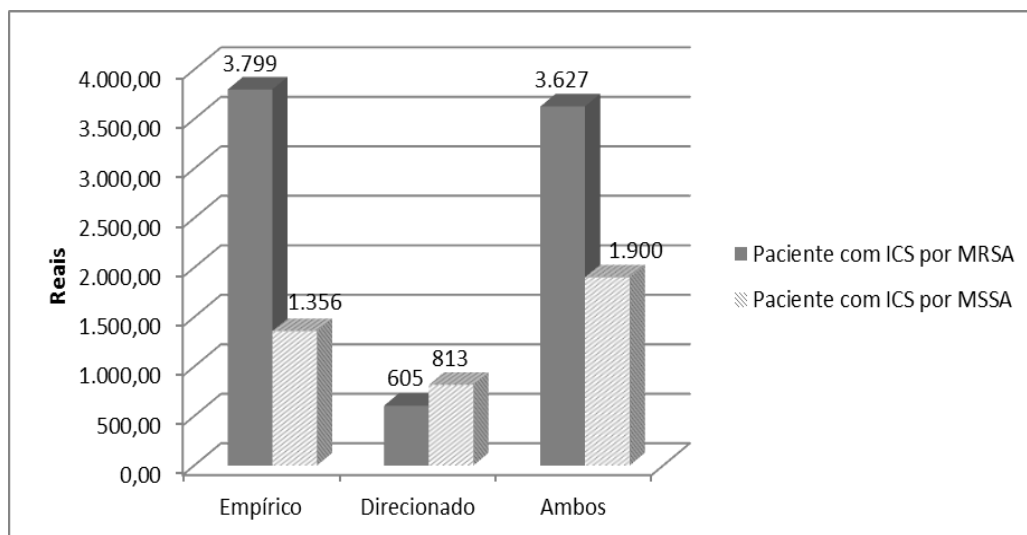


GRÁFICO 3 – Mediana dos custos com tratamento antimicrobiano, de acordo com o momento empírico, direcionado ou ambos e com o perfil de sensibilidade do agente causal da infecção da corrente sanguínea (MRSA ou MSSA). Belo Horizonte, 2011.

Conforme observado no GRÁF. 3, constata-se uma diferença entre os gastos com tratamento antimicrobiano para pacientes portadores de microrganismo resistentes e sensíveis, sendo o resultado da análise univariada apresentado na TAB. 8.

TABELA 8

Medianas dos custos (em reais) com tratamento antimicrobiano, de acordo com o perfil de sensibilidade do agente causal da infecção da corrente sanguínea (*Staphylococcus aureus* sensível ou resistente à oxacilina). Belo Horizonte, 2011.

Variáveis	MRSA	MSSA	Valor-p
<b>Custo do tratamento empírico</b>	3.798,51 (2.523,59-5.490,82)	1.356,28 (509,12-3.041,96)	<b>0,002</b>
<b>Custo do tratamento direcionado</b>	604,58 (408,05-1.047,38)	813,12 (508,20-1.185,80)	0,219
<b>Custo total do tratamento antimicrobiano</b>	3.626,89 (812,59-4.981,96)	1.900,15 (1.334,60-3.711,36)	0,443

De acordo com a TAB. 8, a diferença entre os custos associados ao tratamento antimicrobiano dos pacientes com microrganismo resistente e sensível foi estatisticamente significativa apenas para o tratamento empírico ( $p = 0,002$ ). Chama a atenção a grande variância, ou seja, a dispersão ou a distância entre os valores dentro de cada grupo, destacada pelo intervalo interquartílico. O GRAF. 4 demonstra visualmente a variância dos custos entre os grupos de pacientes.

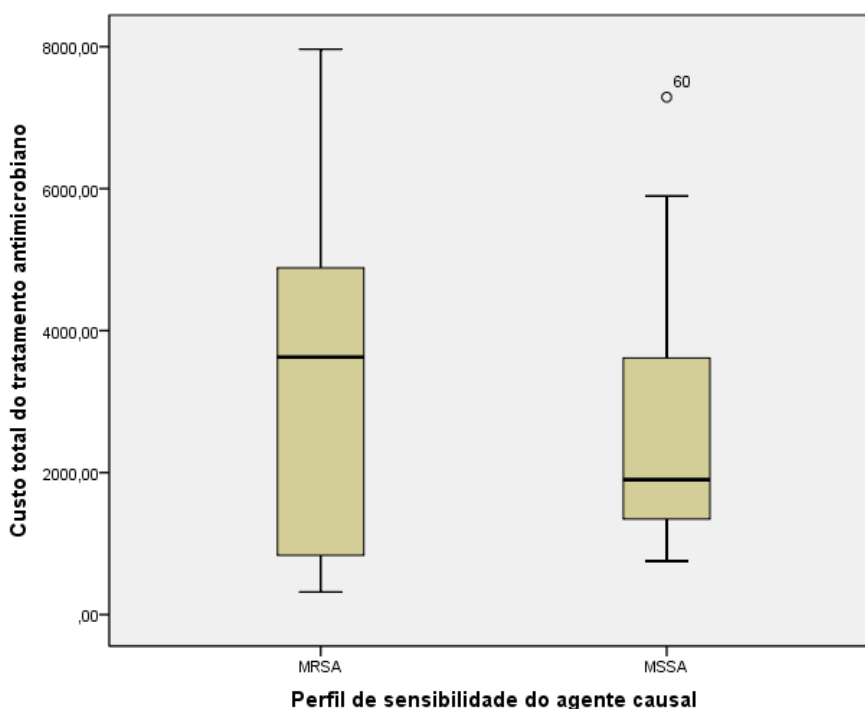


GRÁFICO 4 – Distribuição dos custos com o tratamento antimicrobiano total (em reais), de acordo com o perfil de sensibilidade do agente causal da infecção da corrente sanguínea (MRSA ou MSSA). Belo Horizonte, 2011.

O GRAF. 4 revela que mesmo havendo diferença entre os valores das medianas, a ausência de significância estatística pode ser justificada pela variância, principalmente, do grupo de pacientes com MRSA (R\$318,20 a R\$7.962,94), o qual contempla todos os valores do grupo de pacientes com MSSA.

Com base na diferença entre os custos com tratamento empírico e direcionado e no fato de que nem todos os pacientes fizeram uso dos dois tipos de tratamento, avaliou-se também se o recebimento de tratamento empírico ou direcionado influenciou nos custos do tratamento total (TAB. 9).

TABELA 9

Mediana do custo do tratamento antimicrobiano total, de acordo com a ocorrência ou não do tratamento empírico ou direcionado. Belo Horizonte, 2011.

<b>Tipo de tratamento</b>	<b>Custo total do tratamento</b>	<b>Valor- p</b>
<b>Tratamento empírico</b>		
Sim	3.569,54 (1.545,03-4.767,13)	<b>0,000</b>
Não	867,67 (487,53-1.509,87)	
<b>Tratamento direcionado</b>		
Sim	2.168,69 (1.046,04-4.478,48)	0,634
Não	1.647,74 (1.181,46-4.029,01)	

Conforme mostra a TAB. 9, os pacientes que receberam tratamento empírico tiveram um custo do tratamento antimicrobiano total mais elevado quando comparado aos pacientes que não receberam tratamento empírico ( $p = 0,000$ ). A mesma associação não foi encontrada para o tratamento direcionado ( $p = 0,634$ ).

Levando em consideração que a maior parte dos pacientes com microrganismo resistente foi tratada com vancomicina e que a maior parte dos pacientes com microrganismo sensível foi tratada com oxacilina, o GRÁF. 5 demonstra o número de doses administradas de vancomicina e de oxacilina, assim como a média do valor da dose de cada um destes medicamentos.

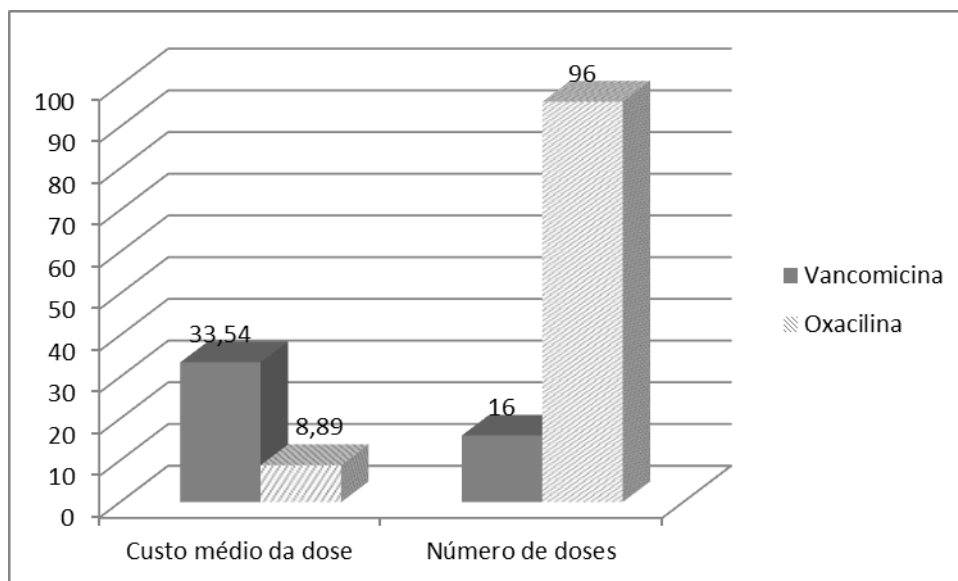


GRÁFICO 5 – Distribuição do número de doses administradas e do custo médio de cada dose para os antibióticos vancomicina e oxacilina. Belo Horizonte, 2011.

Com base nos dados apresentados no GRÁF. 5, pode-se observar que, mesmo o valor da dose de vancomicina sendo superior ao valor da dose de oxacilina (em torno de 73,5% maior), o número de doses necessárias para o tratamento com oxacilina é muito maior, aproximando o custo total com o tratamento por vancomicina e oxacilina, conforme mostra o GRÁF. 6.

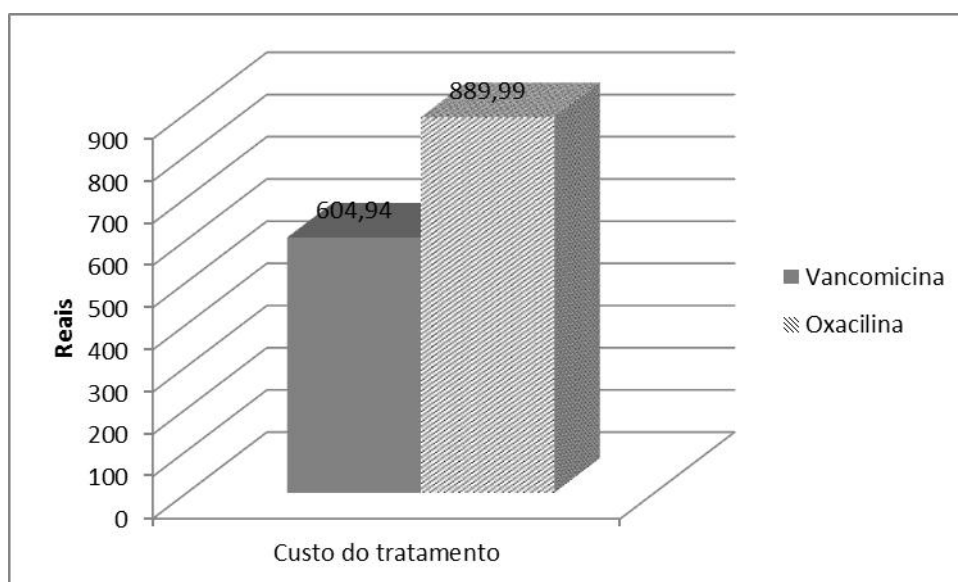


GRÁFICO 6 – Mediana do custo do tratamento com vancomicina e oxacilina. Belo Horizonte, 2011.



A vancomicina e a oxacilina são utilizadas predominantemente para o tratamento de pacientes com infecções por microrganismos gram-positivos. Entretanto, como estimativa de projeção, se acaso tivesse sido realizada uma avaliação dos pacientes com ICS por microrganismos gram-negativos, o que não foi feito devido à maior prevalência de pacientes infectados por *Staphylococcus aureus* na instituição em questão, destaca-se que as diferenças entre os custos das doses poderiam ser maiores, chegando até a 88,2%, durante um tratamento com o uso de ceftazidima (R\$38,28) para microrganismos sensíveis, comparado ao uso de ertapenem (R\$325,34) para microrganismos resistentes.

Ainda como exemplo de tratamento de bactéria gram-negativa, um paciente com *Klebsiella pneumoniae* sensível poderia iniciar a terapia com ceftriaxona, na dosagem de 2g ao dia, durante o período de dez dias. Levando-se em consideração o preço médio deste medicamento de R\$46,89, o valor total do tratamento antimicrobiano deste pacientes seria R\$937,80. Comparado a um paciente com *Klebsiella pneumoniae* multirresistente, o tratamento alternativo se daria por meio do uso de ciprofloxacina, cujo valor médio da dose é de R\$112,58, sendo necessárias quatro doses diárias (400mg/12h), pelo mesmo período de dez dias, totalizando R\$4.503,20 gastos apenas com antimicrobianos no tratamento deste paciente. O custo do tratamento para o segundo caso seria de 79,2% maior do que o encontrado para o tratamento do mesmo microrganismo sensível (GRÁF. 7).

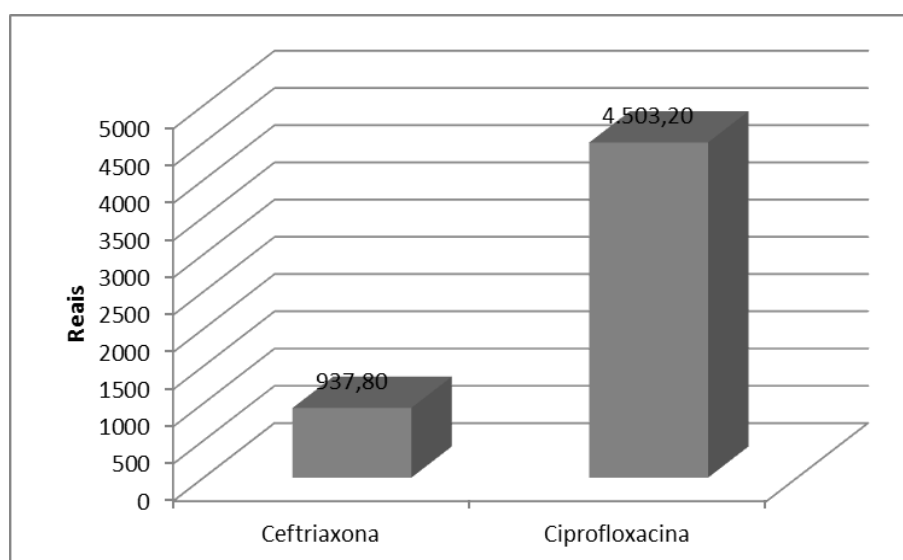


GRÁFICO 7 – Estimativa do custo do tratamento de paciente com *Klebsiella pneumoniae* sensível (ceftriaxona) comparado ao tratamento de paciente com *Klebsiella pneumoniae* resistente (ciprofloxacina).

Para outro microrganismo gram-positivo (por exemplo, o *Staphylococcus coagulase negativa*, também frequentemente associado à ocorrência de ICS - no caso de cepa sensível) o tratamento se daria por oxacilina, 2g a cada 4 horas, totalizando quatro doses diárias por dez dias, sendo o custo total de R\$355,60. Para a mesma espécie de microrganismo resistente à vancomicina o tratamento se daria pelo uso de linezolida, duas doses diárias por dez dias, totalizando um custo de R\$ 5.498,84 (93,5% maior), conforme mostra o GRÁF. 8.

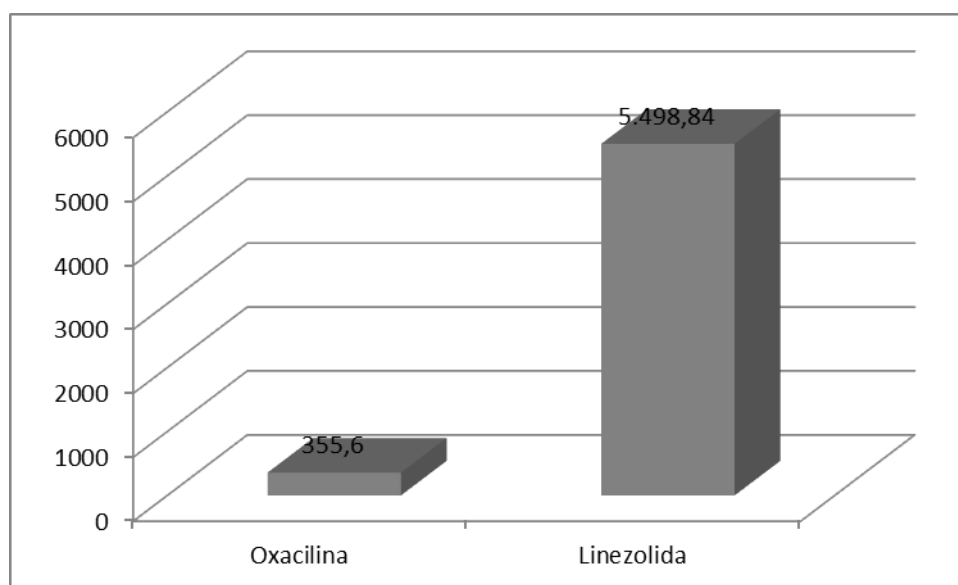


GRÁFICO 8 – Estimativa do custo do tratamento de paciente com *Staphylococcus coagulase negativo* sensível (oxacilina) comparado ao tratamento de paciente com *Staphylococcus coagulase negativo* resistente (linezolida).

Com tais estimativas, pretende-se evidenciar que os resultados dos custos com tratamento antimicrobiano não podem ser generalizados, partindo da premissa de que, dependendo da espécie do microrganismo, as diferenças de custos para o tratamento entre microrganismos sensíveis e resistentes podem variar.

Retornando aos dados encontrados neste estudo, ressalta-se que os custos totais com antimicrobianos para o tratamento dos pacientes foram independentes do gênero, idade, severidade clínica, uso de procedimentos invasivos e desfecho na análise univariada.

Para a análise multivariada, foram elaborados três modelos estatísticos, de acordo com o momento do tratamento (custos com o tratamento empírico, direcionado e ambos), levando-se em consideração o conjunto de variáveis independentes.

Para custos com tratamento empírico, observou-se no modelo final (TAB. 10) um ajuste de 56,7% ( $R_2$ ), o que significa que este modelo explica 56,7% das variações dos custos entre os pacientes.

TABELA 10  
Resultado da regressão linear múltipla (modelo final) entre custos com o **tratamento empírico** e o conjunto de variáveis independentes. Belo Horizonte, 2011.

Variáveis	Coeficiente $\beta$	Valor p	Intervalo de confiança 95%	
			Mínimo	Máximo
Constante	9265,411	<b>0,000</b>	4817,225	13713,596
Perfil de resistência	-1451,859	<b>0,000</b>	-2177,791	-725,928
Tipo de paciente (clínico ou cirúrgico)	-1668,815	<b>0,000</b>	-2460,899	-876,732
Uso de cateter venoso central	-1197,039	<b>0,042</b>	-2349,390	-44,688
Colonização por <i>Enterococcus</i> spp.	-2501,502	<b>0,016</b>	-4526,239	-476,765
Tempo de tratamento empírico	552,735	<b>0,000</b>	403,868	701,601
Desfecho do paciente (óbito ou alta)	1161,692	<b>0,004</b>	395,787	1927,597

De acordo com a TAB. 10, estar infectado por MRSA, não ter sido submetido a procedimento cirúrgico, ter utilizado cateter venoso central, ser colonizado por *Enterococcus* spp., ter recebido um tratamento empírico por mais tempo e ter evoluído a óbito estiveram relacionados a um maior custo com antimicrobianos antes do resultado da cultura.

A TAB. 11 traz o resultado da regressão linear considerando como variável dependente o custo com o tratamento direcionado. Ressalta-se que este modelo teve um ajuste ( $R_2$ ) de 71,1%.

TABELA 11

Resultado da regressão linear múltipla (modelo final) entre custos com o **tratamento direcionado** e o conjunto de variáveis independentes. Belo Horizonte, 2011.

Variáveis	Coeficiente $\beta$	Valor p	Intervalo de confiança 95%	
			Mínimo	Máximo
Constante	-1020,145	,000	-1529,189	-511,101
Perfil de resistência	420,595	,000	242,257	598,933
Uso de Ventilação Mecânica	297,413	,038	16,536	578,289
Tempo de tratamento direcionado	142,270	,000	112,311	172,228

Conforme mostra a TAB. 11, estar infectado por MSSA, não ter utilizado ventilação mecânica e ter recebido um tratamento direcionado por mais tempo estiveram relacionados a maior custo com antimicrobianos após o resultado de cultura.

A TAB. 12 traz o resultado da regressão linear considerando como variável dependente o custo com o tratamento antimicrobiano total. Este modelo teve um ajuste ( $R_2$ ) de 43,2%.

TABELA 12

Resultado da regressão linear múltipla (modelo final) entre custos com o **tratamento antimicrobiano total** e o conjunto de variáveis independentes. Belo Horizonte, 2011.

Variáveis	Coeficiente $\beta$	Valor p	Intervalo de confiança 95%	
			Mínimo	Máximo
Constante	2054,950	,097	-381,844	4491,744
Perfil de resistência	-953,292	,032	-1824,033	-82,550
Tipo de paciente (clínico ou cirúrgico)	-1753,846	,000	-2658,962	-848,729
Tempo de tratamento empírico	336,362	,001	153,883	518,841
Tempo de tratamento total	254,967	,005	81,776	428,158
Desfecho do paciente	856,919	,045	20,045	1693,793

De acordo com a TAB. 12, os custos totais com o tratamento antimicrobiano dos pacientes estiveram relacionados ao perfil de resistência do microrganismo associado à ICS, tipo de paciente, tempo de tratamento empírico e total e desfecho.

Dessa forma, destaca-se que, apesar de a análise univariada não ter encontrado diferença estatisticamente significativa entre os grupos de pacientes infectados por MRSA ou MSSA, quando se levam em consideração as outras variáveis

independentes do estudo, esta relação foi verificada tanto para tratamento empírico quanto para o direcionado e o total.

Para o tratamento empírico e o tratamento total, pacientes com MRSA estiveram relacionados a um maior custo com antimicrobianos, enquanto para o tratamento direcionado pacientes com MSSA apresentaram maiores custos.

## **6 DISCUSSÃO**

## 6- DISCUSSÃO

Em relação às características clínico-epidemiológicas dos pacientes incluídos neste estudo, quando se leva em consideração o perfil de sensibilidade do microrganismo causador da ICS (MRSA ou MSSA), a resistência bacteriana esteve relacionada apenas à colonização por microrganismos resistentes de importância epidemiológica (TAB. 1).

Entretanto, ao se avaliar a ocorrência de outras infecções (do trato respiratório, urinário e sítio cirúrgico, dentre outras) por microrganismos resistentes no mesmo período de internação destes pacientes, a resistência bacteriana esteve relacionada a maiores taxas de óbito, colonização e tempo de permanência do paciente na UTI e na instituição (TAB. 2).

As infecções ocasionadas por microrganismos resistentes frequentemente estão relacionadas a dias extras de permanência hospitalar, maior taxa de mortalidade e maior custo relacionado ao tratamento (COSGROVE, 2006; FILICE *et al.*, 2010).

O tempo de permanência dos pacientes na UTI do hospital analisado neste trabalho foi acima do tempo reportado na literatura para outras UTI, sendo a mediana de 88 e 51 dias, respectivamente, para os pacientes com MR e MS, enquanto em outros estudos semelhantes foram encontradas médias variando entre 13-26,4 dias para IRAS por MR e 9-17,7 dias para IRAS por MS (LIMA; ANDRADE; HAAS, 2007; MESIANO; MERCHÁN-HAMANN, 2007; SHORR *et al.*, 2006).

O tempo de permanência do paciente na instituição esteve relacionado ao perfil de resistência do patógeno causador da infecção, sendo que pacientes com infecção por microrganismos resistentes, geralmente, apresentam período de internação maior (BLOT *et al.*, 2005; PLAYFORD; CRAIG; IREDELL, 2007).

Um período de internação prolongado, normalmente associado às condições clínicas dos indivíduos ou a complicações decorrentes destas, tem como consequências o afastamento do paciente do ambiente familiar e, sobretudo, a exposição deste a diversos microrganismos patogênicos no âmbito hospitalar, configurando-se como um fator de risco para a aquisição de microrganismos resistentes (OLIVEIRA; BETTCHER, 2010; PARM *et al.*, 2011).

As taxas de mortalidade reportadas na literatura referente a IRAS por microrganismos resistentes, de forma geral, variam entre 50 e 93%, enquanto para IRAS

por microrganismos sensíveis giram em torno de 40,6% (ANDRADE; LEOPOLDO; HASS, 2006; CHU *et al.*, 2005; LIMA; ANDRADE; HAAS, 2007). Tais dados corroboram os achados deste estudo, quando avaliada a ocorrência de IRAS, em geral, relacionadas à resistência bacteriana (TAB. 2).

Quanto à colonização por microrganismos multirresistentes, é reconhecido que severidade clínica dos pacientes, idade avançada, internações prévias e tempo elevado de permanência em UTI, são fatores de risco para a ocorrência de colonização, especialmente por *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii* e *Enterobacter* spp. (BRAHMI *et al.*, 2007; MELO; FORTALEZA, 2009; TACCONELLI *et al.*, 2008).

Estes microrganismos são considerados de importância epidemiológica, devido à sua patogenicidade, facilidade de transmissão cruzada e capacidade de resistir à ação antimicrobiana dos antibióticos (BOUCHER *et al.*, 2009; RICE, 2008). Por estas características, são responsáveis pela maior parte das infecções causadas nos Estados Unidos, assim como em outros países (BOUCHER *et al.*, 2009; NISS, 2004). No Brasil, principalmente nas UTI, observa-se maior prevalência de gram-negativos, como *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* (GALES *et al.*, 2004; OLIVEIRA *et al.*, 2007).

A associação encontrada para a maior colonização por *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa* no grupo de pacientes com infecção por MR pode ser justificada, principalmente, pelo maior tempo de internação encontrado para estes pacientes (TAB. 2). Destaca-se que para os outros fatores de risco para a aquisição de colonização por microrganismos resistentes, como idade e severidade clínica, não foi encontrada associação neste estudo.

Além da colonização, o uso de procedimentos invasivos e a severidade clínica dos pacientes também vêm sendo reportados como fatores de risco para o desenvolvimento de IRAS em outros trabalhos (GAICOUIN *et al.*, 2009; JACOBY *et al.*, 2010; SÁNCHEZ-ARENAS *et al.*, 2010). Contudo, estudos realizados com pacientes infectados por *Staphylococcus aureus* resistentes ou sensíveis a oxacilina, em concordância com os achados desta pesquisa, também não encontraram diferença estatística para severidade clínica quando comparado a pacientes com MRSA e pacientes com MSSA (CHU *et al.*, 2005; SHORR *et al.*, 2006).

No que diz respeito ao tratamento antimicrobiano, ressalta-se que o uso de ATB de amplo espectro de ação na terapia empírica está relacionado a menores taxas de



mortalidade entre pacientes criticamente enfermos (AMERICAN THORACIC SOCIETY, 2005; MARRA *et al.*, 2009). Por este motivo, os guidelines para o tratamento de IRAS recomendam que pacientes portadores de fatores de risco para infecções por microrganismos resistentes devem receber terapia empírica com pelo menos dois antimicrobianos de amplo espectro de ação, o que foi observado neste trabalho (AMERICAN THORACIC SOCIETY, 2005; ASTIGARRAGA *et al.*, 2007; MENSA *et al.*, 2008; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2007).

A escolha do tratamento empírico deve ser baseada, portanto, em: tempo de início da infecção, uso prévio de antimicrobianos, uso prolongado de procedimentos invasivos, idade avançada do paciente (acima de 65 anos), internações anteriores, presença de colonizações e, principalmente, conhecimento da prevalência dos microrganismos mais frequentes na instituição (BERILD *et al.*, 2006; CISNEROS-HERREROS *et al.*, 2007; MENSA *et al.*, 2008; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2007).

Não foi objetivo deste estudo avaliar a qualidade das prescrições. Entretanto, pesquisas sinalizam baixa taxa de prescrição de terapia empírica apropriada, variando entre 26 e 51,8% (BERILD *et al.*, 2006; HERZKE *et al.*, 2009). Assim, ressalta-se a importância de o ajuste dos ATB de acordo com os resultados das culturas ser realizado o mais precoce possível, inclusive com o intuito de diminuir a emergência de resistência bacteriana e, conseqüentemente, os custos no tratamento antimicrobiano dos pacientes (BERILD *et al.*, 2006).

O uso indiscriminado de antibióticos de amplo espectro pode favorecer a ocorrência de resistência bacteriana, além de elevar os custos, conforme visto nos resultados desta pesquisa, em que o tratamento empírico dos pacientes foi mais caro que o tratamento direcionado (GRÁF. 2) (BLOT *et al.*, 2005; MARRA *et al.*, 2009).

Embora não tenham sido encontradas diferenças quanto ao uso de antibióticos de amplo espectro de ação no tratamento empírico na instituição analisada para pacientes com MR ou MS, devido à semelhança do perfil de risco destes pacientes, outras estratégias foram empregadas para garantir um uso racional dos antimicrobianos. Dentre elas podem-se citar: o descalonamento, ou seja, o ajuste para o antibiótico mais indicado logo que disponíveis os resultados de cultura; a auditoria de antimicrobianos; e a restrição de algumas drogas, com seu uso liberado apenas após autorização prévia dos

médicos auditores da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar. Tais medidas são reportadas na literatura como essenciais para a contenção da resistência bacteriana no que diz respeito ao adequado manejo de antimicrobianos (FISHMAN, 2006; MARRA *et al.*, 2009).

A escolha do ATB a ser utilizado após a confirmação microbiológica deve ser realizada avaliando cinco princípios básicos: eficácia, segurança, facilidade de administração, custo do ATB e, principalmente, espectro de ação. Este último deve ser o mais reduzido possível, para evitar a seleção de bactérias multirresistentes (CISNEROS-HERREROS *et al.*, 2007). Além disso, a cultura de redirecionar a terapêutica favorece a revisão das prescrições dos pacientes, diminuindo os possíveis equívocos cometidos inicialmente.

Em relação aos ATB mais utilizados tanto no tratamento empírico quanto no direcionado dos pacientes com infecção da corrente sanguínea (ertapenem, meropenem, oxacilina, polimixina B e vancomicina), a literatura relata que a vancomicina e a oxacilina são os antimicrobianos que habitualmente são usados quando o agente das infecções são bactérias gram-positivas, como o *Staphylococcus aureus* (CLSI, 2009b; ENGEMANN *et al.*, 2005; REHM; TICE, 2010).

A oxacilina é um antimicrobiano de pequeno espectro de ação, pertencente ao grupo das penicilinas semissintéticas resistentes à  $\beta$  lactamase e à penicilinase estafilocócica. Possui indicação para tratamento de infecções em diversas topografias, causadas, principalmente, por microrganismos aeróbicos gram-positivos, dentre eles o *Staphylococcus aureus* (CLSI, 2009b). No entanto, a resistência de tal microrganismo a esta droga é reconhecida, sendo seu uso restrito para terapia empírica, devendo ser utilizado apenas após os resultados de cultura, com o reconhecimento de patógenos sensíveis a este agente (ASTIGARRAGA *et al.*, 2007).

O uso da vancomicina para o tratamento empírico na instituição estudada é, portanto, justificado pela alta prevalência de *Staphylococcus aureus* resistentes à oxacilina (GUDIOL *et al.*, 2009; MERMEL *et al.*, 2009). A vancomicina é um glicopeptídeo que atua na inibição da síntese da parede celular, possuindo atividade principalmente sobre bactérias gram-positivas, o que sustenta seu amplo uso para o tratamento de tais microrganismos (CHU *et al.*, 2005; CLSI, 2009b). Contudo, apresenta importante nefrotoxicidade, especialmente em pacientes tratados com doses superiores a 4g/dia por mais de dez dias. Assim, recomenda-se a monitorização dos

níveis plasmáticos de vancomicina e a sua administração da mesma em um regime de perfusão contínua, ao invés de múltiplas doses (ASTIGARRAGA *et al.*, 2007; MENSA *et al.*, 2008).

Não obstante, ressaltam-se os relatos a respeito da emergência de cepas de *Staphylococcus aureus* com resistência intermediária à vancomicina (APPELBAUM, 2007; REHM; TICE, 2010). Diante disso, o uso de tal ATB para tratamento de infecção por *Staphylococcus aureus* precisa ser ponderado e deve-se atentar para a necessidade de novas opções terapêuticas, o que justifica a realização de estudos que testem medicamentos como terapia alternativa ao uso da vancomicina. Dentre essas drogas, destaca-se a linezolida, que é um agente antimicrobiano da classe das oxazolidinonas, recentemente desenvolvido (2001), que possui ação bacteriostática contra microrganismos gram-positivos, dentre eles *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus spp* (GAITE *et al.*, 2008; SIRVENT *et al.*, 2010).

Pesquisas comparando a efetividade da linezolida em relação à vancomicina comprovaram que, apesar de a primeira ser mais cara, o custo adicional pode ser considerado neutro diante dos benefícios do tratamento com este ATB. As principais vantagens da linezolida são: disponibilidade na forma oral, relatos de poucas cepas resistentes até o momento e efeitos adversos reduzidos, sendo o mais comum a trombocitopenia, que é reversível pela suspensão do uso deste agente. Tais características resultam em maior segurança para o paciente (GAITE *et al.*, 2008; MULLINS *et al.*, 2006; SIRVENT *et al.*, 2010).

Outra opção terapêutica para o tratamento de infecções da corrente sanguínea por *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina é a teicoplanina, um glicopeptídeo pertencente ao grupo dos lipoglicopeptídeos. Possui ação bactericida contra bactérias gram-positivas, sendo utilizada principalmente em casos de resistência às penicilinas ou às cefalosporinas e em caso de alergias aos  $\beta$  lactâmicos (ASTIGARRAGA *et al.*, 2007). Ainda, o uso de daptomicina, um lipopeptídeo ativo contra gram-negativos, deve ser considerado para pacientes com baixa resposta ao tratamento convencional, infecção persistente, piora da função renal ou infecções associadas a VISA (GARAU *et al.*, 2009).

Em relação à polimixina B, ressalta-se que esta droga é um polipeptídeo que possui ampla atividade contra microrganismos gram-negativos, especialmente *Pseudomonas aeruginosa*. Apesar de apresentar altas taxas de nefro e neurotoxicidade,

o uso de polimixina no tratamento de IRAS, principalmente causadas por *Pseudomonas aeruginosa*, vem crescendo, devido ao aumento de cepas deste microrganismo resistentes ao imipenem (CLSI, 2009b; FURTADO *et al.*, 2007; NAKAMURA *et al.*, 2003).

O ertapenem, assim como o meropenem, é um agente da classe dos carbapenêmicos, que possui ação bactericida contra bactérias gram-positivas e negativas, além de bactérias resistentes às cefalosporinas de terceira e quarta geração. Possui um espectro de ação mais limitado do que outros carbapenêmicos clássicos, uma vez que não apresenta boa atividade em relação a *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus* spp. Seu uso tem sido repensado, devido à resistência de cepas de *Pseudomonas aeruginosa*, bem como a outras bactérias gram-negativas de destaque (CLSI, 2009b; GAITE *et al.*, 2008).

O uso de polimixina B, ertapenem e meropenem como antimicrobianos para o tratamento empírico na instituição analisada se justifica pela alta prevalência de bactérias gram-negativas multirresistente, tais como *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*.

Neste trabalho, a resistência bacteriana esteve relacionada ao maior uso de glicopeptídeos, especialmente a vancomicina, o que já era esperado, por esta ainda ser a primeira droga de escolha para o tratamento de *Staphylococcus aureus* resistentes à oxacilina (TAB. 3) (REHM; TICE, 2010).

No que diz respeito ao tempo para o tratamento empírico de pacientes com infecção da corrente sanguínea por *Staphylococcus aureus*, ressalta-se que, de acordo com o *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI), o tempo para o crescimento das primeiras colônias de microrganismos após a incubação é de 18 a 24 horas. Após este período, os patógenos que apresentaram crescimento devem ser isolados, para testar a sensibilidade aos antimicrobianos, necessitando de mais 18 a 24 horas de incubação. A leitura do teste de sensibilidade do *Staphylococcus aureus* para oxacilina deverá ser realizada 24 horas após a incubação a  $35 \pm 2^\circ\text{C}$ , totalizando no mínimo 60 horas e no máximo 72 horas para que se obtenha o resultado completo do microrganismo responsável pela infecção e seu perfil de sensibilidade (CLSI, 2009b). O tempo médio de espera pelo resultado da cultura no hospital do estudo (mediana de quatro dias) está de acordo com as recomendações do CLSI e com outros resultados reportados na

literatura, em que o período médio de duração foi de três a quatro dias (BERILD *et al.*, 2006; RUBIO-TERRÉS *et al.*, 2010).

O tempo de tratamento de infecções da corrente sanguínea não complicada por MRSA ou MSSA não está bem definido na literatura. Para definir a duração do tratamento, devem-se levar em consideração algumas particularidades da infecção estafilocócica, como a colonização nasal do paciente, que pode levar a infecções recorrentes, sendo que a maioria dos antibióticos sistêmicos (exceto linezolida e rifamicina) não elimina esta colonização (MENSA *et al.*, 2008).

Na instituição pesquisada, não existe definição sobre o tempo de tratamento de infecções da corrente sanguínea. Na maior parte dos guidelines, a recomendação para o tempo de terapêutica de infecções por *Staphylococcus aureus*, resistentes ou sensíveis, é de no mínimo 14 dias quando há a retirada do cateter venoso ou acima de 14 dias quando a retirada do cateter não é possível ou quando o paciente está com infecção persistente (> 72h) (ASTIGARRAGA *et al.*, 2007; GARAU *et al.*, 2009; LIU *et al.*, 2011; MENSA *et al.*, 2008, MERMEL *et al.*, 2009).

Observou-se que o tempo de tratamento total não esteve em consonância com o recomendado e não diferiu entre os grupos de pacientes com microrganismos resistentes e sensíveis. Destaca-se que 80,6% e 96,8% dos pacientes com MRSA e MSSA, respectivamente, receberam tratamento por período inferior ao recomendado (TAB. 5).

Notou-se, porém, que para o grupo de pacientes com *Staphylococcus aureus* resistentes à oxacilina o tempo de duração do tratamento direcionado foi dois dias maior, diferença esta estatisticamente significativa em relação ao grupo de pacientes com MSSA. O maior tempo de duração do tratamento direcionado para pacientes com microrganismos resistente pode ser justificado tanto pela maior dificuldade de tratamento das cepas resistentes quanto pela maior importância dada pela instituição ao MRSA.

Ressalta-se, entretanto, que quando se trata de infecções da corrente sanguínea, independente do perfil de resistência, a indicação é de que o tratamento seja de pelo menos 14 dias (ASTIGARRAGA *et al.*, 2007; LIU *et al.*, 2011; MENSA *et al.*, 2008, MERMEL *et al.*, 2009).

Em outro estudo, foi reportado como tempo médio para tratamento antimicrobianos de pacientes com MRSA 20,9 dias, contra 17,8 dias para pacientes com MSSA, não sendo esta diferença significativa (RUBIO-TERRÉS *et al.*, 2010).

Pacientes que possuem baixo risco para o desenvolvimento de endocardite - ou seja, aqueles não diabéticos, sem imunossupressão, sem implantes de próteses e com boa resposta ao tratamento nas primeiras 72 horas - devem ser tratados por um período mínimo de 14 dias. Entretanto, para os pacientes com estas características, um longo período de tratamento é recomendado, podendo chegar a até 42 dias quando a infecção estiver relacionado ao *Staphylococcus aureus* (MERMEL *et al.*, 2009).

Períodos prolongados de tratamento podem favorecer a emergência de cepas resistentes e, ainda, influenciar os custos com medicamentos. Com base neste fato, estudo realizado na cidade de São Paulo reportou uma redução nas taxas de resistência bacteriana em uma UTI, após a limitação do tempo de tratamento de infecções para no máximo 14 dias (MARRA *et al.*, 2009). Nesta perspectiva, algumas estratégias podem ser adotadas para favorecer um período mais curto de tratamento, como a realização de acompanhamento microbiológico por meio de culturas após o início do tratamento, para avaliar a persistência da infecção e, com isso, melhor definir o tempo de tratamento (MERMEL *et al.*, 2009)

Quanto aos custos, na análise univariada deste estudo não houve diferença estatisticamente significativa entre o tratamento antimicrobiano total dos pacientes com infecção da corrente sanguínea por *Staphylococcus aureus* sensível e o resistente à oxacilina. Tal fato pode ser justificado pela grande dispersão dos dados analisados (GRÁF. 4).

Encontrou-se, porém, significância estatística para custo com o tratamento empírico, em que se verificou uma diferença das medianas para aqueles pacientes com ICS por MRSA ( $p < 0,05$ ) (TAB. 8). Este fato pode ser justificado, possivelmente, pelo maior número de doses de meropenem utilizadas neste grupo (TAB. 6), refletindo em seu custo, que, de fato, o coloca dentre os antimicrobianos mais caros (TAB. 7). Infere-se que o motivo de os pacientes com MRSA terem recebido maior número de doses de meropenem durante o tratamento empírico deve-se à ocorrência de infecções prévias por microrganismos gram-negativos resistentes, o que não foi avaliado neste trabalho.

Na análise multivariada, o perfil de sensibilidade do microrganismo permaneceu estatisticamente significativo, revelando que pacientes infectados por

MRSA demandaram maiores custos com o tratamento antimicrobiano empírico e total (TAB. 10 e 12, respectivamente). Para o tratamento direcionado, pacientes com MSSA obtiveram maiores custos, devido ao maior número de doses de oxacilina administrados em comparação com as doses de vancomicina (GRÁF. 5).

A mediana dos custos com tratamento empírico (R\$2.146,43) foi mais elevada do que a mediana dos custos com o tratamento direcionado (R\$780,95), ao se avaliar todos os pacientes simultaneamente (GRÁF. 2). Isso indica a influência direta que um esquema empírico de amplo espectro pode trazer sobre os custos totais de tratamento antimicrobiano para pacientes com IRAS e reforça a necessidade de realizar o descalonamento antimicrobiano, tanto pela necessidade de contenção da resistência bacteriana quanto como medida de redução de custos com tratamento. Ressalta-se, ainda, que o tipo de tratamento empírico influenciou diretamente os custos totais do tratamento, sendo que pacientes que receberam tratamento empírico tiveram maiores gastos com antimicrobianos (TAB. 9).

Não foi encontrado nenhum estudo avaliando especificamente os gastos com antibióticos no tratamento de infecções da corrente sanguínea por MRSA, comparada à ICS por MSSA.

Dentre os estudos selecionados sobre custos com o tratamento de pacientes com infecções, alguns não levaram em consideração a resistência bacteriana, realizando uma comparação entre os custos dos tratamentos de pacientes que desenvolveram IRAS em relação a pacientes que não desenvolveram este evento adverso (BLOT *et al.*, 2005; CHEN; CHOU; CHOU, 2005; KOTHARI *et al.*, 2009; MORGAN *et al.*, 2005; NIVEN *et al.*, 2010; OLSEN *et al.*, 2008). Outros, não foram comparativos, apenas descrevendo os custos para o tratamento de IRAS (CHU *et al.*, 2005; ENGEMANN *et al.*, 2005; STONE *et al.*, 2003).

Foram localizados trabalhos também que estimaram o impacto da resistência bacteriana nos custos com o tratamento. Entretanto, estes realizaram uma análise global, avaliando não somente os custos com antimicrobianos, mas todos os custos diretos do tratamento dos pacientes com IRAS, tais como: dias de permanência extra, isolamento do paciente, laboratório, atendimento da equipe de saúde, procedimentos diversos, etc. (COSGROVE, 2006; NICOLAU, 2009; ROBERTS *et al.*, 2009; SHORR *et al.*, 2006).

Dentre estes trabalhos, predominou a avaliação do tratamento das IRAS cujo microrganismo principal foi o *Staphylococcus aureus* (BEN-DAVID; NOVIKOV; MERMEL, 2009; FILICE *et al.*, 2010; LODISE, MCKINNON, 2005; OTT *et al.*, 2010; REED *et al.*, 2005; RUBIO-TERRÉS *et al.*, 2010; SHORR *et al.*, 2006; SONG, *et al.*, 2010), seguido daqueles com ênfase nas IRAS por *Escherichia coli* (ALAM *et al.*, 2009; LEE *et al.*, 2006; TUMBARELLO *et al.*, 2010) e apenas um sobre enterobactérias (SCHWABER *et al.*, 2006).

Grande parte destes estudos específicos comparando custos diretos entre pacientes com infecções por microrganismos sensíveis e por microrganismos resistentes no ambiente hospitalar, registrou-se um gasto maior para o tratamento de pacientes com infecção por *Staphylococcus aureus* resistentes (FILICE *et al.*, 2010; LEE *et al.*, 2006; LODISE; MCKINNON, 2005; OTT *et al.*, 2010; REED *et al.*, 2005; RUBIO-TERRÉS *et al.*, 2010; SONG *et al.*, 2010). Apenas dois trabalhos não encontraram tal associação (BEN-DAVID; NOVIKOV; MERMEL, 2009; SHORR *et al.*, 2006;) e apenas quatro pesquisas abordaram especificamente a infecção da corrente sanguínea (BEN-DAVID; NOVIKOV; MERMEL, 2009; LODISE; MCKINNON, 2005; REED *et al.*, 2005; RUBIO-TERRÉS *et al.*, 2010).

Diferentemente do reportado neste trabalho, os estudos citados realizaram uma análise dos gastos globais com o tratamento dos pacientes, não focalizando apenas aqueles resultantes do consumo com antimicrobianos. Ainda, um pesquisador registrou que os gastos com ATB são pequenos quando comparados aos outros custos da infecção, sendo o gasto considerado mais significativo o relativo a tempo de permanência na instituição (LEE *et al.*, 2006).

Uma justificativa destes trabalhos para a maior abrangência dos custos com o tratamento das IRAS se dá pela multifatorialidade da infecção e pela consequente complexidade do tratamento, sobretudo pela interlocução de algumas variáveis que vão repercutir nas complicações. Estas consequências se expressam quase sempre na maior permanência do paciente na instituição, em virtude da gravidade clínica deste, do elevado uso de procedimentos invasivos e de ATB, levando a uma maior probabilidade de colonização, de infecção associada à MR e de frequente mortalidade.

O objetivo deste estudo, de destacar apenas os custos com ATB se deve à grande inquietação que tem se observado entre os pesquisadores e profissionais ligados à assistência sobre o fato, não diretamente quanto ao custo, mas à redução do arsenal



terapêutico e à tentativa de incentivar os profissionais e administradores para, a partir dos elevados custos, refletirem sobre a possibilidade de dedicar maior ênfase ao descalonamento dos antimicrobianos, ao incentivo às medidas de prevenção com repercussão direta na qualidade assistencial, ao menor índice de complicações do paciente e, sobretudo, à redução da mortalidade decorrente destes casos.

Alguns dos trabalhos que realizaram uma análise global dos gastos com o tratamento de pacientes com infecções incluíram como parte dos custos diretos o consumo de antibióticos. Estes estudos encontraram diferenças estatisticamente significativas para pacientes com MR quando comparados a pacientes sem infecção (BLOT *et al.*, 2005; KOTHARI *et al.*, 2009; NIVEN *et al.*, 2010) ou ainda quando comparados a pacientes com infecção por microrganismo sensível (ALAM *et al.*, 2009; FILICE *et al.*, 2010; SONG *et al.*, 2010).

É reconhecido que pacientes com microrganismos resistentes demandam ATB de custo mais elevado do que pacientes com microrganismos sensíveis (OTT *et al.*, 2010). Contudo, neste estudo, mesmo havendo diferença entre o custo das doses do ATB utilizado para tratamento de MRSA (vancomicina) e o custo da dose do ATB utilizado no tratamento de MSSA (oxacilina), tal diferença foi neutralizada pelo elevado número de doses necessárias no tratamento com oxacilina.

Alguns estudos, não obstante, reportaram que, apesar de terem encontrado diferença entre os custos totais com o tratamento de pacientes com *Escherichia coli* produtoras de  $\beta$  lactamase quando comparada a *Escherichia coli* não produtoras de  $\beta$  lactamase, tal relação não se manteve ao avaliar especificamente os gastos com antimicrobianos (LEE *et al.*, 2006; TUMBARELLO *et al.*, 2010). Nesta perspectiva, nota-se a importância de se desenvolver trabalhos que avaliem exclusivamente os gastos com antimicrobianos em pacientes com infecções por MR, com o intuito de estabelecer de fato qual é a relação entre a resistência bacteriana e os gastos com ATB. Os estudos específicos sobre antimicrobianos encontrados são, em sua maior parte, descritivos; ou seja, não realizaram comparações entre pacientes, e/ou não levaram em consideração a resistência bacteriana (CALDEIRA; BURATTINI, 2009; LIMA; PASSOS; FRANCO, 2009; NAVARRETE-NAVARRO *et al.*, 1999).

Alguns trabalhos que avaliaram custos com antibióticos associando-os em algum momento à resistência bacteriana não avaliaram os custos totais do tratamento antimicrobiano, e sim os custos das doses diárias, apresentando como limitação a não

avaliação da duração do tratamento (INAN *et al.*, 2005; VANDIJCK *et al.*, 2008). Dessa forma, a metodologia utilizada por estes trabalhos foi diferente da proposta por este estudo, uma vez que ambos identificaram o custo diário do tratamento baseando-se apenas nos antimicrobianos administrados no primeiro dia de tratamento direcionado, multiplicados pelos valores das doses, não levando em consideração o tempo de tratamento. O primeiro destes estudos não encontrou diferença no custo do tratamento diário de pacientes com MRSA quando comparados com MSSA (INAN *et al.*, 2005). O segundo reportou que bactérias gram-positivas apresentam custos mais elevados com antimicrobianos quando comparadas a bactérias gram-negativas, assim como microrganismos multirresistentes também apresentaram maiores custos (VANDIJCK *et al.*, 2008).

Ainda, que a maior parte dos estudos encontrados sobre custos com tratamento de pacientes com IRAS avaliou infecções por bactérias gram-positivas, como *Staphylococcus aureus*, sendo importante lembrar que o tratamento de outras bactérias resistentes pode ser mais caro. Isso se deve à diferença de custos por dose entre os antibióticos de primeira escolha e os utilizados como alternativos em casos de resistência poder ser maior para outros microrganismos (até 88,2%), conforme observado pela projeção realizada neste trabalho.

Em estimativa realizada neste estudo para custos com o tratamento antimicrobiano de pacientes infectados por microrganismos como *Klebsiella pneumoniae* e *Staphylococcus* coagulase negativo encontraram-se diferenças maiores, chegando a até 93,5% (GRÁF. 7 e GRÁF. 8, respectivamente). Dessa forma, destaca-se que estudos avaliando custos com tratamento antimicrobianos de apenas uma espécie de microrganismo não podem ser generalizados, devendo-se levar em consideração que as drogas utilizadas para o tratamento e seus respectivos custos podem variar.

Além dos custos relacionados ao tratamento antimicrobiano de pacientes com microrganismos resistentes, deve-se levar em consideração, a maior taxa de óbito relacionada à resistência bacteriana, além dos custos adicionais de quando o paciente não desenvolve IRAS. Isso reforça a importância da implementação de estratégias de prevenção, para melhorar a qualidade da assistência e, conseqüentemente, a segurança do paciente.

Nessa perspectiva, deve-se levar em consideração que desde a década de 1970 acreditava-se que grande parte das IRAS poderia ser prevenida pela adoção

adequada das medidas de prevenção e controle, conforme demonstrou o projeto SENIC, desenvolvido pelo CDC (HALEY *et al.*, 1980). Contudo, campanhas recentes sobre o controle de infecções da corrente sanguínea, citadas neste trabalho, demonstram que, os esforços são para que principalmente aquelas relacionadas a dispositivos invasivos sejam eliminadas, uma vez que podem ser altamente preveníveis.

Observa-se, portanto, a importância da implantação de medidas de prevenção das IRAS. Por mais simples que sejam, podem influenciar substancialmente o controle das infecções, a disseminação de microrganismos resistentes, a contenção de gastos e, sobretudo, a redução das taxas de mortalidade. Assim, os gastos com a implementação das medidas de prevenção podem ser compensados com a economia feita tanto no tratamento das infecções quanto na redução da taxa de óbito (HALEY *et al.*, 1987; MUTO *et al.*, 2003; NIVEN *et al.*, 2010; SHORR *et al.*, 2006). Dentre estas medidas, destaca-se a necessidade de oferecer treinamentos às equipes assistenciais multiprofissionais, uma vez que estudos demonstram que o conhecimento dos profissionais acerca dos cuidados a serem prestados aos pacientes em uso de cateter venoso central encontra-se aquém do ideal (LABEAU *et al.*, 2009; KOUTZAVEKIARIS *et al.*, 2011).

Para a equipe assistencial, observa-se a elevação da qualidade do cuidado prestado, que repercutirá em maior segurança ao paciente, com menores complicações decorrentes da assistência, menores demandas de cuidados pela equipe multiprofissional e maior rotatividade de leitos, o que hoje constitui um obstáculo para a saúde pública, principalmente nas UTI (BUSTO *et al.*, 2001; HINRICHSEN *et al.*, 2009; TEXTORIS *et al.*, 2009).

## **7 CONCLUSÕES**

## 7- CONCLUSÕES

Este trabalho evidenciou como a colonização por microrganismos resistentes representa um importante fator de risco para a ocorrência de infecções e como a resistência bacteriana esteve relacionada a uma elevada taxa de óbito entre os pacientes, assim como a um maior período de permanência do paciente na Unidade de Terapia Intensiva e na instituição.

Os antibióticos mais utilizados para o tratamento empírico dos pacientes foram aqueles de amplo espectro de ação, como vancomicina, polimixina B, ertapenem e meropenem, justificados pelo perfil microbiológico da instituição e pela gravidade dos pacientes. No tratamento direcionado, para os pacientes com MRSA a vancomicina foi a droga de primeira escolha, enquanto para os pacientes com MSSA a oxacilina foi a droga mais utilizada.

Quanto à duração da terapia, identificou-se neste estudo uma mediana de oito dias para a terapêutica total, sendo encontrada diferença entre os grupos de pacientes com MRSA e o de pacientes com MSSA para o tratamento direcionado, em que pacientes com *Staphylococcus aureus* resistentes receberam antibióticos por mais tempo.

Verificaram-se na análise multivariada diferenças estatisticamente significativas entre os custos envolvidos no tratamento antimicrobiano total de pacientes com infecção da corrente sanguínea por *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina quando comparados a pacientes com o mesmo sítio de infecção por *Staphylococcus aureus* sensíveis. Contudo, os resultados dos custos com tratamento antimicrobiano deste estudo não podem ser generalizados, partindo do pressuposto de que, dependendo da espécie do microrganismo, as diferenças de custos para o tratamento entre microrganismos sensíveis e resistentes podem variar.

Observou-se também que o descalonamento de antimicrobianos após o resultado de culturas, indispensável para a contenção da emergência bacteriana, pode ter influenciado a redução dos custos com antibióticos.

Acrescenta-se que a ocorrência de microrganismos resistentes é multifatorial e implica a elevação dos custos relacionados, entre outros fatores a: maiores períodos de internação, uso de procedimentos diagnósticos e terapêuticos, cuidados assistenciais pela equipe multiprofissional e uso de equipamentos de proteção

individual. Entretanto, a análise específica dos custos com antimicrobianos para o tratamento de pacientes com IRAS é de extrema relevância, especialmente no sentido de gerar reflexões por parte dos profissionais de saúde sobre a crescente preocupação com os novos mecanismos de resistência bacteriana e a dificuldade de tratamento.

As evidências sobre a redução do arsenal terapêutico vivenciada nos dias atuais, os custos associados ao uso de novos antibióticos e as elevadas taxas de morbimortalidade dos pacientes com IRAS causadas por microrganismos resistentes devem influenciar o uso racional dos antimicrobianos disponíveis e, sobretudo, a adesão às medidas de prevenção e controle das IRAS.

Este estudo encontrou como principal limitação o fato de ser retrospectivo, baseado em dados secundários. Os registros médicos utilizados, em alguns momentos, estavam incompletos e não se encontravam em consonância com os registros de enfermagem. Neste sentido, infere-se que em algumas situações o antibiótico estava prescrito, porém, devido à não disponibilidade da droga ou ao próprio quadro clínico do paciente, não foram administrados.

A relevância deste estudo pode ser observada, principalmente, por ter demonstrado como a resistência bacteriana, além de influenciar as taxas de mortalidade dos pacientes, exerce importante papel na apuração dos custos com o tratamento antimicrobiano de pacientes com ICS por microrganismos resistentes. Ainda, destaca-se por preencher lacunas na literatura, trazendo subsídios para pesquisas nesta temática e por permitir reflexões acerca da constatação de que os custos do tratamento com antibióticos podem variar em virtude do agente causal, do perfil de resistência do mesmo, do tempo de tratamento e da dose utilizada, dentre outros fatores.

Considerando-se que o custo com antimicrobianos em uma instituição, especialmente nas UTI, representa de 30% a 50% do total gasto com medicamentos e que no mínimo 50% dos pacientes fazem uso de antibióticos em algum momento da internação, este estudo abre espaços para que as instituições, sobretudo da CCIH e os auditores, possam refletir sobre os protocolos adotados. Estes, quando inadequados, podem levar a uma elevação dos gastos com antibióticos, principalmente quando alguns princípios não são considerados, como o perfil microbiológico da instituição, a possibilidade de descalonamento e o tempo necessário para terapêutica.

Assim, sugere-se que outras pesquisas sobre custos avaliem ainda a adequação da terapia antimicrobiana, uma vez que variáveis como antibióticos

prescritos, posologia e tempo de tratamento empregado podem influenciar os custos com o tratamento dos pacientes.

**REFERÊNCIAS**



## REFERÊNCIAS

- AIELLO, A.E.; MALINIS, M.; KNAPP, J.K.; MODY, L. The influence of knowledge, perceptions, and beliefs, on hand hygiene practices in nursing homes. *American Journal of Infection Control*, v. 37, n.2, p.164-167, 2009.
- ALAM, M.F.; COHEN, D.; BUTLER, C.; DUNSTAN, F.; ROBERTS, Z.; HILLIER, S.; PALMER, S. The additional costs of antibiotics and re-consultations for antibiotic-resistant *Escherichia coli* urinary tract infections managed in general practice. *International Journal of Antimicrobial Agents*, v.33, p.255-257, 2009.
- ALLEN, S. Prevention and control of infection in the ICU. *Current Anaesthesia & Critical Care*, v.16, p. 191–199, 2005.
- ÁLVAREZ-HERNÁNDEZ, G.; AMARO-ORTEGA, C. Costos atribuibles y factores de riesgo de infección nosocomial en un Hospital Pediátrico del Estado de Sonora, 2008. *Boletín Médico del Hospital Infantil del México*, v. 67, p. 118-127, 2010.
- AMERICAN THORACIC SOCIETY, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v.171, n.4, p.388-416, 2005.
- ANDRADE, D.; LEOPOLDO, V.C.; HAAS, V.J. Ocorrência de Bactérias Multiresistentes em um Centro de Terapia Intensiva de Hospital Brasileiro de Emergências. *Revista Brasileira Terapia Intensiva*, v. 18, n. 1, p. 27- 33, 2006.
- ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Ministério da Saúde. Pediatria: prevenção e controle de infecção hospitalar/ Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. – Brasília: Ministério da Saúde, 2005. 116 p. – (Serie A. Normas e Manuais Técnicos).
- ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Infecção de Corrente Sanguínea: Orientações para Prevenção de Infecção Primária de Corrente Sanguínea/ Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. – Brasília: Ministério da Saúde, 2010a. 50p.
- ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Indicadores Nacionais de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde. / Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. – Brasília: Ministério da Saúde, 2010b. 17p.
- APPELBAUM, P.C. Reduced glycopeptide susceptibility in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *International Journal of Antimicrobiol Agents*, v.30, n.5, p.398–408, 2007.
- ASTIGARRAGA, P.M.O.; MONTERO, J.G.; S CERRATO, G.O.; COLOMO, R.; MARTÍNEZ, M.P.; CRESPO, R.Z.; GARCÍA-PAREDES, P.M.; CERDÁ, E.C.; LERMA, Y.F.Á. GEIPC-SEIMC; GTEI-SEMICYUC recommendations for antibiotic

treatment of gram positive cocci infections in the critical patient. *Medicina Intensiva*, v. 31, n.6, p.294-317, 2007.

AVORN, J.; SOLOMON, D.H. Cultural and Economic Factors That (Mis)Shape Antibiotic Use: The Nonpharmacologic Basis of Therapeutics. *Annals of internal medicine*, v. 133, n.2, p.128-135, 2000.

BAEZ, E.; DENTICE, M.A.; HEITMANN, I. The cost of antibiotic treatment for priority infections syndromes in Paraguay, 2004. *Epidemiological Bulletin*, v.26, n.2, 8-11, 2005.

BALKHAIR, A.; MUHARRMI, Z.A.; DARWISH, L.; FARHAN, H.; SALLAM, M. Treatment of vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus (VISA) endocarditis with linezolid. *International Journal of Infectious Diseases*, v. 14, p. e227–e229, 2010.

BARBER, M. Methicillin-resistant staphylococci. *Journal of Clinical Pathology* 1961; 14: 385–393.

BEN-DAVID, D., NOVIKOV, I., MERMEL, LA. Are there differences in hospital cost between patients with nosocomial methicillin-resistant Staphylococcus aureus bloodstream infection and those with methicillin-susceptible S. aureus bloodstream infection? *Infection Control and Hospital Epidemiology*, v.30, n.5, p.453-60, 2009.

BERILD, D.; MOHSENI, A.; DIEP, L.M.; JENSENIUS, M.; RINGERTZ, S.H. Adjustment of antibiotic treatment according to the results of blood cultures leads to decreased antibiotic use and costs. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 57, n.2, p.326-330, 2006.

BLOT, S.I.; DEPUYDT, P.; ANNEMANS, L.; BENOIT, D.; HOSTE, E.; WAELE, J.J. D.; DECRUYENAERE, J.; VOGELAERS, D.; COLARDYN, F.; VANDEWOUDE, K.H. Clinical and Economic Outcomes in Critically Ill Patients with Nosocomial Catheter-Related Bloodstream Infections. *Clinical infectious diseases*, v.41, n.11, p.1591-1598, 2005.

BOUCHER, H.W.; COREY G. R. Epidemiology of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Clinical infectious diseases*, v. 46, n.S5, p- S344-S349, 2008.

BOUCHER, H.W.; TALBOT, G.H.; BRADLEY, J.S.; EDWARDS, J.E.; GILBERT, D.; RICE, L.B.; SCHELD, M.; SPELLBERG, B.; BARTLETT, J. Bad Bugs, No Drugs: No ESKAPE! An Update from the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases*, v. 48, n.1, p. 1-12, 2009.

BRASIL. *Lei n° 7.498, de 25 de junho de 1986*. Dispõe sobre a regulamentação do exercício da Enfermagem e dá outras providências. Brasília, 1986.

BRASIL. *Portaria 2.616 de 12 de maio de 1998*. D.O.U Dispõe a respeito do controle da infecção hospitalar. Brasília, 1998.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Programa Nacional de Gestão de Custos: manual técnico de custos – conceitos e metodologia*. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2006. 76 p.

- BRASIL. *Resolução n. 44*, de 26 de Outubro de 2010. Dispõe sobre o controle de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos, de uso sob prescrição médica, isoladas ou em associação e dá outras providências. Brasília, 2010.
- BRAHMI, N.; BEJI, O.; ABIDI, N.; KOURAICHI, N.; BLEL, Y.E.L.; GHORD, H.; THABET, H.; AMAMOU, M. Epidemiology and risk factors for colonization and infection by *Acinetobacter baumannii* in an ICU in Tunisia, where this pathogen is endemic. *Journal of infection and chemotherapy*, v.13, n.6, p. 400-404, 2007.
- BUSTO, J.; VESCO, E.; TOSSELLO, C.; ALMARÁ, A.; BOLEAS, M.; MAGNIN, E.; SALAMONE, F.; SARTORI, B.; MORERA, G.; BANTAR, C. Alarming baseline rates of nosocomial infections and surgical profilaxis errors in a small teaching hospital from Argentina. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, v.22, n.5, p.264-265, 2001.
- CALDEIRA, L.F., BURATTINI, M.N. Analysis of antimicrobials' consumption profile in a University Hospital of Western Paraná, Brazil. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 45, n. 2, p. 295-302, 2009.
- CALDEIRA, L.; TEIXEIRA, I.; VIEIRA, I.; MARQUES, F.B.; SANTIAGO, L.M.; RODRIGUES, V.; FONSECA, A.; VARANDA, J.; BICÓ, A.; VASCONCELOS, C.; POLÓNIA, J.; BROCHADO, J.; FARIA, V.; MOTA, A.; RAMALHEIRA, E.; CAPÃO-FILIFE, M.; MARQUES, M.; MARTINS, M.; CARMO, E.; MARTINS, F.; CONTENTE, H.; LOBO, M.; GLORIA, P.; PEREIRA, L.; FARIA, D.. Monitorização do Consumo de Antibióticos nos Serviços de Cirurgia e de Ortopedia de Seis Hospitais. *Acta Médica Portuguesa*, v. 19, p. 19: 55-66, 2006.
- CDC. Centers for Disease Control. Isolation techniques for use in hospitals. DHEW Publication, no. PHS, p. 70-2054, 1970.
- CDC. Centers for Disease Control. Guidelines for Isolation Precautions for use in Hospitals. Central of Public Health - Centers for disease control. Atlanta. 1983.
- CDC. Centers for Disease Control. Update: HIV infections in health-care workers exposed to blood of infected patients. *Morbidity and mortality weekly report*, v. 36, n.19, p.285-9, 1987.
- CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the preventing of intravascular catheter-related infections. *Morbidity and mortality weekly report*, v. 51, n. 10, p. 1-36, 2002.
- CDC. Centers for Disease Control and Prevention. *The National Healthcare Safety Network (NHSN) Manual*. Patient Safety Component Protocol, 2007. 92p.
- CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections, 2011. 83p.
- CHASTRE, J.; FAGON, J.Y. Ventilator-associated pneumonia. *American journal of respiratory and critical care medicine*, v.165, p.867-903, 2002.

- CHEN, Y.Y., CHOU, Y.C., CHOU, P. Impact of nosocomial infection on cost of illness and length of stay in intensive care units. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, v. 26, n. 3, p. 281-287, 2005.
- CHIEN, J.Y.; HSUCH, P.R.; YU, C.J.; YANG, P.C. The evolution of drug-resistant microorganisms in patients with prolonged mechanical ventilation. *American Journal of Infection Control*, v. 37, n. 3, p. 231-6, 2009.
- CHING, H.Y. *Manual de custos de instituições de saúde: Sistemas tradicionais de custos e sistema de custeio baseado em atividades (ABC)*. São Paulo: Atlas, 2001. 233 p.
- CHU, V.H.; CROSSLIN, D.R.; FRIEDMAN, J.Y.; REED, S.D.; CABEL, C.H.; GRIFFITHS, R.I.; MASSELINK, L.E.; KAYE, K.S.; COREY, G.R.; RELLER, L.B.; STRYJEWSKI, M.E.; SHULMAN, K.A.; FOWLER, V.G. *Staphylococcus aureus* bacteremia in patients with prosthetic devices: costs and outcomes. *The American Journal of Medicine*, v.118, n.12, p. 1416.e19-1416.e24, 2005.
- CISNEROS-HERREROS, J.M.; COBO-REINOSO, J.; PUJOL-ROJO, M.; RODRÍGUEZ-BAÑO, J.; SALAVERT-LLETÍ, M. Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. Guías de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, v. 25, n. 2, p. 111-130, 2007.
- CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Document M100–S19. Wayne, P.A.: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2009a. 156 p.
- CLSI. Performance standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard - Tenth edition. CLSI document M02-A10. Wayne, P.A.: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2009b. 76 p.
- CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-First Informational Supplement. CLSI Document M100-S21. Wayne, P.A.: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2011. 172 p.
- COCANOUR, C.S.; OSTROSKY-ZEICHNER, L.; PENINGER, M.; GARBADE, D.; TIDEMANN, T.; DOMONOSKE, B.D.; LI, T.; ALLEN, S.J.; LUTHER, K.M. Cost of a Ventilator-Associated Pneumonia in a Shock Trauma Intensive Care Unit. *Surgical Infections*, v.6, n.1,p.65-72, 2005.
- COHEN, F.L.; TARTSKY, D. Microbial resistance to drug therapy: a review. *American Journal of Hospital Epidemiology*, v.25, n.1, p. 51-64, 1997.
- COUTO, R.C.; PEDROSA, T.M.G.; CUNHA, A.F.A.; AMARAL, D.B. *Infecção hospitalar e outras complicações não infecciosas da doença: epidemiologia, controle e tratamento*. 4.ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2009. 811 p.
- COSGROVE, S.E. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clinical Infectious Disease*, v. 42, n. Suppl 2, p. S82-89, 2006.

- DAMASCENO, Q.S. Características epidemiológicas dos microrganismos resistentes presentes em reservatórios de uma Unidade de Terapia Intensiva. Dissertação (Mestrado em Enfermagem). Escola de Enfermagem, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2010.
- DECKER, M.D.; SCHAFFNER, W. Changing trends in infection control and hospital epidemiology. *Infectious Disease Clinics of North America*, v.3, n.4, p. 671-82, 1989.
- DEL'ALAMO, L.; CEREDA, R.F.; TOSIN, I.; MIRANDA, E.A.; SADER, H.S. Antimicrobial susceptibility of coagulase-negative staphylococci and characterization of isolates with reduced susceptibility to glycopeptides. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, v.34, n.3, p.185-91, 1999.
- DIMICK, J.B.; PELZ, R.K.; CONSUNJI, R.; SWOBODA, S.M.; HENDRIX, C.W.; LIPSETT, P.A. Increased resource use associated with catheter-related bloodstream infection in the surgical intensive care unit. *Archives of Surgery*, v. 136, n.2, p.229 –234, 2001.
- EMORI, T.G.; HALEY, R.W.; STANLEY, R.C. The infection control nurse in US hospitals, 1976-1977. *American Journal of Epidemiology*, v. 111, n.5, p. 592-607, 1980.
- ENGEMANN, J.J.; FRIEDMAN, J.Y.; REED, S.D.; GRIFFITHS, R.I.; SZCZECH, L.A.; KAYE, K.S.; STRYJEWSKI, M.E.; RELLER, L.B.; SCHULMAN, K.A.; COREY, G.R.; FOWLER, V.G. Jr. Clinical outcomes and costs due to *Staphylococcus aureus* bacteremia among patients receiving long-term hemodialysis. *Infection Control Hospital Epidemiology*, v. 26, n.6, p. 534-539, 2005.
- EVEILLARD, M.; PRADELLE, M.T.; LEFRANCQ, B.; GUILLOTEAU, V.; RABJEAU, A.; KEMPF, M.; VIDALENC, O.; GROSBOIS, M.; ZILLI-DEWAELE, M.; RAYMOND, F.; JOLY-GUILLOU, M.L.; BRUNEL, P. Measurement of hand hygiene compliance and gloving practices in different settings for the elderly considering the location of hand hygiene opportunities during patient care. *American Journal of Infection Control*, v.39, n. 4, p. 339-41, 2011.
- FENWICK, E.A.L.; BRIGGS, A.H.; HAWKE, C.I. Management of urinary tract infection in general practice: a cost-effectiveness analysis. *British Journal of General Practice*, v. 50, p. 635-639, 2000.
- FERNANDES, A.T. Infecção hospitalar e suas interfaces na área da saúde. São Paulo: Atheneu, 2000.
- FILICE, G.A.; NYMAN, J.A.; LEXAU, C.; LEES, C.H.; BOCKSTEDT, L.A.; COMO-SABETTI K.; LESHER, L.J.; LYNFIELD, R. Excess Costs and Utilization Associated with Methicillin Resistance for Patients with *Staphylococcus aureus* Infection. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, v. 31, n. 4, p. 365-373, 2010.
- FINLAND, M.; CRAVEN, D.E. In: BENNETTE, J.V.; BRACHMAN, P.S. *Hospital Infections*. 2. ed. Boston: Little, Brown and Company, 1986.
- FISHMAN, N. Antimicrobial stewardship. *American Journal of Medicine*, v. 119, n. 6 Supply 1, p.S53-S61, 2006.

FLETCHER, R.H.; FLETCHER, S.W.; WAGNER, E.H. Epidemiologia clínica: elementos essenciais. 3ª edição, Porto Alegre: Artes Médicas, 1996.

FONTANA, R.T. As infecções hospitalares e a evolução histórica das infecções. *Revista Brasileira de Enfermagem*, v. 59, n.5, p.703-6, 2006.

FOUCAULT, M. La crisis de la medicina o la crisis de la antimedicina. História de la medicalización del hospital en la tecnología moderna. In: Medicina e história: el pensamiento de Michel Foucault. Washington: OPS; 1978.

FRANZETTI, F.; ANTONELLI, M.; BASSETTI, M.; BLASI, F.; LANGER, M.; SCAGLIONE, F.; NICASTRI, E.; LAURIA, F.N. CAROSI, G.; MORONI, M.; IPPOLITO, G. Consensus document on controversial issues for the treatment of hospital-associated pneumonia. *International Journal of Infectious Diseases*, v. 14, n.S4, p. S55-S65, 2010.

FURTADO, G.H.C.; D'AZEVEDO, P.A.; SANTOS, A.F.; GALES, A.C.; PIGNATARI, A.C.C.; MEDEIROS, E.A.S. Intravenous polymyxin B for the treatment of nosocomial pneumonia caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *International Journal of Antimicrobial Agents*, v. 30, n. 4, p.315–319, 2007.

GACOUIN, A.; BARBAROT, N.; CAMUS, C.; SALOMON, S.; ISSLAME, S.; MARQUE, S.; LAVOUÉ, S.; DONNIO, P.Y.; THOMAS, R.; TULZO, Y.L. Late-Onset Ventilator-Associated Pneumonia in Nontrauma Intensive Care Unit Patients. *Anesthesia & Analgesia*, v. 109, n. 5, p. 1584 – 1590, 2009.

GAITE, F.B.; SAÉNZ, A.J.; VIDAL, M.V.; PERELLÓ, D.C. Nuevas opciones terapéuticas para el tratamiento de las bacterias multirresistentes en Unidades de Cuidados Intensivos. *Revista española de quimioterapia*, v.21, n. 1, p.9-13, 2008.

GALES, A. C.; TORRES, P.L.; VILARINHO, D.S.O.; MELO, R.S.; SILVA, C.F.L.; CEREDA, R. F. Carbapenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* outbreak in an intensive care unit of a teaching hospital. *Brazilian Journal of Infectious Disease*, v.8, n.4, p.267,271, 2004.

GARAU, J.; BOUZA, E.; CHASTRE, J.; GUDIOL, F.; HARBARTH, S. Management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 15, n. 2, p. 125-136, 2009.

GARNER, J.S. Guideline for Isolation Precautions in Hospitals: the hospital infection control practices advisory committee. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, v. 17, n.4, p. 214, 1996.

GORDIS, L. *Epidemiologia*. 2 ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2004. 302 p.

GUDIOL, FRANCISCO.; AGUADO, J.M.; PASCUAL, A.; PUJOL, M.; ALMIRANTE, B.; MIRÓ, J.M.; CERCENADO, E.; DOMÍNGUEZ, M. D.L.A.; SORIANO, A.; RODRÍGUEZ-BAÑO, J.; VALLÉS, J.; PALOMAR, M.; TORNOS, P.; BOUZA, E. Documento de consenso sobre el tratamiento de la bacteriemia y la endocarditis causada por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, v.27, n.2, p. 105–115, 2009.

GUIA FARMACÊUTICO BRASÍNDICE. São Paulo: Andrei Publicações Médicas, 2007- . 230 p. Bimestral.

GREGORY, C.J.; LLATA, E.; STINE, N.; GOULD, C.; SANTIAGO, L.M.; VAZQUEZ, G.J.; ROBLEDO, I.E.; SRINIVASAN, A.; GOERING, R.V.; TOMASHEK, K.M. Outbreak of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in Puerto Rico Associated with a Novel Carbapenemase Variant. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, v. 31, n. 5, p. 476-484, 2010.

HALEY, R.W.; QUADE, D.; FREEMAN, H.E.; BENNETT, J.V. The SENIC Project. Study on the efficacy of nosocomial infection control (SENIC Project). Summary of study design. *American Journal of Epidemiology*, v.111, n.5, p. 472-85, 1980.

HALEY, R.W.; WHITE, J.W.; CULVER, D.H.; HUGHES, J.M. The financial incentive for hospitals to prevent nosocomial infections under the prospective payment system. An empirical determination from a nationally representative sample. *The Journal of American Medical Association*, v. 257, n.12, p.1611-1614, 1987.

HARTMANN, B.; JUNGER, A.; BRAMMEN, D.; RÖHRIG, R.; KLASSEN, J.; QUINZIO, L.; BENSON, M.; HEMPELMANN, G. Review of Antibiotic Drug Use in a Surgical ICU: Management with a Patient Data Management System for Additional Outcome Analysis in Patients Staying More Than 24 Hours. *Clinical Therapeutics*, v. 26, n. 6, p.915-924, 2004.

HERZKE, C.A.; CHEN, L.F.; ANDERSON, D.J.; CHOI, Y.; SEXTON, D.J.; KAYE, K.S. Empirical antimicrobial therapy for bloodstream infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: no better than a coin toss. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, v. 30, n.11, p.1057-61, 2009.

HINRICHSEN, S.L.; VILELLA, T.A.S.; LIRA, M.C.C.; MOURA, L.C.R.V. Monitoramento do uso de medicamentos prescritos em uma unidade de terapia intensiva. *Revista de enfermagem da UERJ*, v.17, n.2, p.159-164, 2009.

HOWARD, D.; CORDELL, R.; MCGOWAN, J.E.; PACKRD, R.M.; SOTT, R.D.; SOLOMON, S.L. Measuring the economic costs of antimicrobial resistance in hospital settings: summary of the centers for disease control and prevention. *Healthcare epidemiology*, v. 33, p. 1573-1578, 2001.

INAN, D.; SABA, R.; GUNSEREN, F.; ONGUT, G.; TURHAN, O.; YALCIN, A.N.; MAMIKOGLU, L. Daily antibiotic cost of nosocomial infections in a Turkish university hospital. *BMC Infectious Disease*, v.31, n.5, p.5, 2005.

JACOBY, T.S.; KUCHENBECKER, R.S.; SANTOS, R.P.; MAGEDANZ, L.; GUZZATTO, P.; MOREIRA, L.B. Impact of hospital-wide infection rate, invasive procedures use and antimicrobial consumption on bacterial resistance inside an intensive care unit. *Journal of Hospital Infection*, v.75, n.1, p. 23-27, 2010.

JUÁREZ-MUÑOZ, I.E.; VÁZQUEZ-RODRÍGUEZ, A.; GAMES-ETERNOOD, J.; SCIANDRA-RICO, M.; MERCADO-ARELLANO, J.A.; SOLÓRZANO-SANTOS, F.

Costos de infecciones intrahospitalarias de un grupo de pacientes en un hospital de tercer nivel de atención. *Gaceta médica de México*, v.135, n.5, p. 457-62, 1999.

KERR, K.G.; SNELLING, A.M. *Pseudomonas aeruginosa*: a formidable and ever-present adversary. *Journal of Hospital Infection*, v.73, n.4, p. 338-344, 2009.

KOLLEF, M. Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clinical Infectious Disease*, v. 31, n. suppl 4, p. S131-S138, 2000.

KONEMAN, E.W. Koneman: diagnóstico microbiológico: texto e atlas colorido. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. 1565 p.

KOTHARI, A.; SAGAR, V.; AHLUWALIA, V.; PILLAI, B.S.; MADAN, M. Costs associated with hospital-acquired bacteraemia in an Indian hospital: a case-control study. *Journal of Hospital Infection*, v. 71, n.2, p.143-148, 2009.

KOUTZAVEKIARIS, I.; VOULOUMANOU, E.K.; GOURNI, M.; RAFAILIDIS, P.I.; MICHALOPOULOS, A.; FALAGAS, M.E. Knowledge and practices regarding prevention of infections associated with central venous catheters: a survey of intensive care unit medical and nursing staff. *American Journal of Infection Control*, v. 39, n.1, p. 542-547, 2011.

LABEAU, S.O.; VANDIJCK, D.M.; RELLO, J.; ADAM, S.; ROSA, A.; WENISCH, C.; BÄCKMAN, C.; AGBAHT, K.; CSOMOS, A.; SEHA, M.; DIMOPOULOS, G.; VANDEWOUDE, K.H.; BLOT, S.I. Centers for Disease Control and Prevention guidelines for preventing central venous catheter-related infection: results of a knowledge test among 3405 European intensive care nurses. *Critical Care Medicine*, v.37, n.1, p. 320-323, 2009.

LEE, S.Y.; KOTAPATI, S.; KUTI, J.L.; NIGHTINGALE, C.H.; NICOLAU, D.P. Impact of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species on clinical outcomes and hospital costs: a matched cohort study. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, v. 27, n.11, 1226-32, 2006.

LIMA, M.E.; ANDRADE, D.; HAAS, V.J. Avaliação prospectiva da ocorrência de infecção em pacientes críticos de unidade de terapia intensiva. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, v. 19, n.3, p.342-347, 2007.

LIMA, A.T.; PASSOS, N.M.R.R.S; FRANCO, L.F.R. Análise de custos relacionados ao uso de antimicrobianos em cesarianas. *Revista Científica do UNIFAE*, v.3, n.1, p.33-38, 2009.

LIU, C.; BAYER, A.; COSGROVE, S.E.; DAUM, R.S.; FRIDKIN, S.K.; GORWITZ, R.J.; KAPLAN, S.L.; KARCHMER, A.W.; LEVINE, D.P.; MURRAY, B.E.; J RYBAK M, TALAN DA, CHAMBERS HF; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines by the infectious diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clinical Infectious Disease*, v.52, n.3, p.18-55, 2011.



- LODISE, T.P.; MCKINNON, PS. Clinical and economic impact of methicillin resistance in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, v. 52, n.2, p.113– 122, 2005.
- MARRA, A. R.; ALMEIDA, S.M.; CORREA, L.; JUNIOR, M.S.; MARTINO, M.D.V.; SILVA, C.V.; CAL, R.G.R.; EDMOND, M.B.; SANTOS, O.F.P. The effect of limiting antimicrobial therapy duration on antimicrobial resistance in the critical care setting. *American Journal of Infection Control*, v.37, p.204-9, 2009.
- MARTINS, D. *Custos e Orçamentos Hospitalares*. São Paulo: Atlas, 2000. 165 p.
- MELO, D.O.; CASSETTARI, V.C.; RIBEIRO, E. Educational intervention program to optimize the use of antibiotics: impact on prescribing habits, consumption of antimicrobial agents and cost savings. *Revista de. Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada.*, v.29, n.3, p.251-156, 2008.
- MELO, E.C.; FORTALEZA, C.M. Case-case-control study of risk factors for nasopharyngeal colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a medical-surgical intensive care unit. *Brazilian Journal of Infectious Disease*, v.13, n. 6, p. 398-402, 2009.
- MENDONÇA, J. S. Mecanismos de resistência bacteriana e suas implicações. In: RODRIGUES, E.A.C; MENDONÇA, J.S.; AMARANTE, J.M.B.; ALVES FILHO, M.B.; GRINBAUM, R.S.; RICHTMANN, R. Infecções hospitalares: prevenção e controle. São Paulo: Sarvier; 1997. p. 561-70.
- MENEGOTTO, F.R.; PICOLI, S.U. *Staphylococcus aureus* oxacilina resistente (MRSA): incidência de cepas adquiridas na comunidade (CA-MRSA) e importância da pesquisa e descolonização em hospital. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, v. 39, n.2, p. 147-150, 2007.
- MENSA J, BARBERÁN J, LLINARES P, PICAZO J, BOUZA E, ALVAREZ-LERMA F, BORGES, M.; SERRANO, R.; LEÓN, C.; GUIRAO, X.; ARIAS, J.; CARRERAS, E.; SANZ, M.; GARCÍA-RODRÍGUEZ, J. Guidelines for the treatment on infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Revista española de quimioterapia*, v.21, n.4, p.234-58, 2008.
- MERMEL, L.A; ALLON, M.; BOUZA, E.; CRAVEN, D.E.; FLYNN, P.; O'GRADY, N.P.; RAAD, I.I.; RIJNDERS, B.J.; SHERERTZ, R.J.; WARREN, D.K. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Disease*, v.49, n.1, p.1-45, 2009.
- MESIANO, E.R.A.B;; MERCHAN-HAMANN, E. Infecções da corrente sanguínea em pacientes em uso de cateter venoso central em unidades de terapia intensiva. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, v. 15, n. 3, p. 453-459, 2007.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasil enfrenta infecções em serviços de saúde, 2010. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br>>. Acesso em: 30 out 2010.

- MORGAN, J.; MELTZER, M.I.; PLIKAYTIS, B.D.; SOFAIR, A.N.; HUIE-WHITE, S.; WILCOX, S.; HARRISON, L.H.; SEABERG, E.C.; HAJJEH, R.A.; TEUTSCH, S.M. Excess mortality, hospital stay, and cost due to candidemia: a case-control study using data from population-based candidemia surveillance. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, v.26, n.6, p.540-7, 2005.
- MORGAN, D.J.; LIANG, S.Y.; SMITH, C.L.; JOHNSON, J.K.; HARRIS, A.D.; FURUNO, J.P.; THOM, K.A.; SNYDER, G.M.; DAY, H.R.; PERENCEVICH, E.N. Frequent multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* contamination of gloves, gowns, and hands of healthcare workers. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, v.31, n.7.p. 716-21, 2010.
- MULLINS, C.D.; KUZNIK, A.; SHAYA, F.T.; OBEIDAT, N.A.; LEVINE, A.R.; LIU, L.Z.; PHARM, W.W. Cost-effectiveness analysis of linezolid compared with vancomycin for the treatment of nosocomial pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clinical Therapeutics*, v.28, n.8, p. 1184-1198, 2006.
- MURRAY, P.R.; ROSENTHAL, K.S.; PFALLER, M.A. *Microbiologia médica*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. 979 p.
- MUTO, C.A.; JERNIGAN, J.A.; OSTROWSKY, B.E.; RICHET, B.E.; JARVIS, W.R.; BOYCE, J.M.; FARR, M. SHEA guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug resistant strains of *Staphylococcus aureus* and enterococcus. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, v.24, n.9, p. 362-386, 2003.
- NAABER, P; KÕLJALG, S.; MAIMETS, M. Antibiotic usage and resistance — trends in Estonian University Hospitals. *International Journal of Antimicrobial Agents*, v. 16, n.3, p. 309–315, 2000.
- NAKAMURA, T.; USHIYAMA, C.; SUZUKI, Y.; INOUE, T.; SHOJI, H.; SHIMADA, N.; KOIDE, H. Combination therapy with polymyxin B-immobilized fibre haemoperfusion and teicoplanin for sepsis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal Hospital Infection*, v. 53, n.1, p.58-63, 2003.
- NAVARRETE-NAVARRO, S.; ÁVILA-FIGUEROA, C.; MEDINA-CUEVAS, F.; SANTOS-PRECIADO, J. Vigilancia y costos relacionados con la prescripción de antimicrobianos em um hospital pediátrico. *Gaceta médica de México*, v. 135, n .4, p.383- 389, 1999.
- NICHIATA, L.Y.I.; GIR, E.; TAKAHASHI, R.F.; CIOSAK, S.I. Evolução dos isolamentos em doenças transmissíveis: os saberes na prática contemporânea. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, v. 38, n.1, p.61-70, 2004.
- NICOLAU D. Containing costs and containing bugs: are they mutually exclusive? *Journal of managed care pharmacy*, v. 15, n.2, p. s12-7, 2009.
- NIEDERMAN, M.S. Cost effectiveness in treating ventilator-associated pneumonia. *Critical Care*, v.5, n.5, p. 243-244, 2001.

- NISS. National Nosocomial Infections Surveillance System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *American Journal of Infection Control*, v.32, n.8, p.470–85, 2004.
- NIVEN, D.J.; LAUPLAND, K.B.; GREGSON, D.B.; CHURCH, D.L. Epidemiology of *Staphylococcus aureus* nasal colonization and influence on outcome in the critically ill. *Journal of Critical Care*, v.24, p. 583–589, 2009.
- NIVEN, D.J.; FICK, G.H.; KIRKPATRICK, A.W.; GRANT, V.; LAUPLAND, K.B. Cost and outcomes of nosocomial bloodstream infections complicating major traumatic injury. *Journal of Hospital Infection*, v.76, p. 296-299, 2010.
- NOGUEIRA, L. S.; SANTOS, M. R.; MATALOUN, S. E.; MOOCK, M. Nursing activities score: comparação com o índice APACHE II e a mortalidade em pacientes admitidos em unidade de terapia intensiva. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, v.19,n.3,p.327-30,2007.
- NOSKIN, G.A.; RUBIN, R.J.; SCHENTAG, J.J.; KLUYTMANS, J.; HEDBLUM, E.C.; SMULDERS, M; LAPETINA, E.; GEMMEN, E. The burden of *Staphylococcus aureus* infections on hospitals in the United States: an analysis of the 2000 and 2001 Nationwide Inpatient Sample Database. *Arch Intern Med*, v.165, p.1756-61, 2005.
- O'GRADY, N.P.; ALEXANDER, M.; BURNS, L.A.; DELLINGER, P.; GARLAND, J.; HEARD, S.O.; LIPSETT, P.A.; MASUR, H.; MERMEL, L.A.; PEARSON, M.L.; RAAD, I.I.; RANDOLPH, A.G.; RUPP, M.E.; SAINT, S.; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-related Infections. *Clinical Infectious Diseases*, v.52, p. e1-e32, 2011.
- OLIVEIRA, A. C. Infecções hospitalares. Epidemiologia, prevenção e controle. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. 710p.
- OLIVEIRA, A.C.; HORTA, B., MARTINHO, G., VILLA DANTAS, L., MARQUES RIBEIRO, M. Nosocomial infections and bacterial resistance in patients from a Teaching Hospital Intensive Care Unit. *Online Brazilian Journal of Nursing*, v.6, n.2, 2007. Disponível em: <<http://www.objnursing.uff.br/index.php/nursing/article/view/j.1676-4285.2007.837>>. Acesso em: 16 out. 2010.
- OLIVEIRA, A. C.; SILVA, R.S. Desafios do cuidar em saúde frente à resistência bacteriana: uma revisão. *Revista Eletrônica de enfermagem* [Internet], v.10, n.1, p. 189-197. 2008. Disponível em: <<http://www.fen.ufg.br/revista/v10/n1/pdf/v10n1a17.pdf>>. Acesso em: 25 ago. 2010.
- OLIVEIRA, A.C.; BETTCHER, L. Aspectos epidemiológicos da ocorrência do *Enterococcus* resistente a Vancomicina. *Revista da escola de enfermagem da USP*, v. 44, n. 3, p. 725-731, 2010.
- OLSEN, M.A.; CHU-ONGSAKUL, S.; BRANDT, K.E.; DIETZ, J.R.; MAYFIELD, J.; FRASER, V.J. Hospital-associated costs due to surgical site infection after breast surgery. *Archives of Surgery*, v. 143, n.1, p. 53-60, 2008.

- OTT, E.; BANGE, F.C.; REICHARDT, C.; GRAF, K.; ECKSTEIN, M.; SCHWAB, F.; CHABERNY, I.F. Costs of nosocomial pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of Hospital Infection*, v.76, p.300-303, 2010.
- PARM, U.; METSVAHT, T.; SEPP, E.; ILMOJA, M.L.; PISAREV, H.; PAUSKAR, M.; LUTSAR, I. Risk factors associated with gut and nasopharyngeal colonization by common Gram-negative species and yeasts in neonatal intensive care units patients. *Early Human Development*, v. 87, n. 6, p. 391-399, 2011.
- PÉREZ, C.M.; GARCELL, H.G.; GARCÍA, F.G.; QUESADA, C.M.; ARENCIBIA, R.H. Costos de las infecciones nosocomiales en pacientes atendidos en una unidad de cuidados intermedios. *Revista Cubana de Enfermería*, v.20, n.2, 2004. Disponível em: <[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-03192004000200004&lng=es&nrm=iso](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03192004000200004&lng=es&nrm=iso)>. Acesso em: 19 Outubro 2010.
- PLAYFORD, E.G.; CRAIG, J.C.; IREDELL, J.R. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in intensive care unit patients: risk factors for acquisition, infection and their consequences. *Journal of Hospital Infection*, v. 65, n.3, p.204-11, 2007.
- POLA, B.F.; PATRICIO N.M.; MÓNICA P.A.; FERNANDO O.O. Costo de las infecciones intrahospitalarias em hospitales chilenos de alta y mediana complejidad. *Revista Chilena de Infectología*, v.20, n.4, p. 285-290, 2003.
- RATTANAUMPAWAN, P.; SUTHA, P.; THAMLIKITKUL, V. Effectiveness of drug use evaluation and antibiotics authorization on patient's clinical outcomes, antibiotic consumption, and antibiotic expenditures. *American Journal of Infection Control*, v.38, p. 38-43, 2010.
- REED, S.D.; FRIEDMAN, J.Y.; ENGEMANN, J.J.; GRIFFITHS, R.I.; ANSTROM, K.J.; KAYE, K.S.; STRYJEWSKI, M.E.; SZCZECHE, L.A.; RELLER, L.B.; COREY, G.R.; SCHULMAN, K.A.; FOWLER, V.G. Jr. Costs and outcomes among hemodialysis-dependent patients with methicillin-resistant or methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, n.26, n.2, 175-83, 2005.
- REHM, S.J.; TICE, A. *Staphylococcus aureus*: Methicillin-Susceptible *S. aureus* to Methicillin-Resistant *S. aureus* and Vancomycin-Resistant *S. aureus*. *Clinical Infectious Diseases*, v. 51, n.S2, p.S176–S182, 2010.
- RELLO, J.; OCHAGAVIA, A.; SABANES, E.; ROQUE, M.; MARISCAL, D.; REYNAGA, E.; VALLES, J. Evaluation of outcome of intravenous catheter-related infections in critically ill patients. *American journal of respiratory and critical care medicine*, v. 162, p. 1027–1030, 2000.
- RICE, L.B.; OHIO, C. Antimicrobial resistance in gram-positive bacteria. *American Journal of Infection Control*, v.34, n. 5, p.13-17, 2006.
- RICE, L.B. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no SKAPE. *Journal of Infectious Disease*, v. 197, p. 1079-1081, 2008.

- RITCHIE, D.J.; ALEXANDER, B.T.; FINNEGAN, P. M. New Antimicrobial Agents for Use in the Intensive Care Unit. *Infectious Disease Clinics of North America*, v. 23, p. 665–681, 2009.
- ROBERTS, R.R.; HOTA, B.; AHMAD, I.; SCOTT, R.D.; FOSTER, S.D.; ABBASI, F.; SCHABOWSKI, S.; KAMPE, L.M.; CIAVARELLA, G.G.; SUPINO, M.; NAPLES, J.; CORDELL, R.; LEVY, S.B.; WEINSTEIN, R.A. Hospital and Societal Costs of Antimicrobial-Resistant Infections in a Chicago Teaching Hospital: Implications for Antibiotic Stewardship. *Antimicrobial-Resistant Infection Costs. Clinical Infectious Diseases*, v. 49, n.8, p. 1175-84, 2009.
- ROSSI, F., ANDREAZZI, D. B. *Resistência Bacteriana Interpretando o Antibiograma*. São Paulo: Atheneu, 2005. 118p.
- RUBIO-TERRÉS, C.; GARAU, J.; GRAU, S.; MARTINEZ-MARTINEZ, L. Cost of Resistance Study group. Cost of bacteraemia caused by methicillin-resistant vs. methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in Spain: a retrospective cohort study. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 16, n.6, p.722-8, 2010.
- RUDHOLM, N. Economic implications of antibiotic resistance in a global economy. *Journal of Health Economics*, v. 21, p. 1071–1083, 2002.
- RUEF, C. Cost of infectious Disease. *Infection*, v.30, n.2, p. 59-60, 2002.
- RUTALLA, A. W.; WHITE, M. S.; GERGEN, M. F.; WEBER, D. J. Bacterial contamination of keyboards: efficacy and functional impact of disinfectants. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, v.27, n.4, p.372-377, 2006.
- SALOMÃO, R.; ROSENTHAL, V.D.; GRIMBERG, G.; NOUER, S.; BLECHER, S.; FERREIRA, S.B.; VIANNA, R.; MARETTI-DA-SILVA, M.Â. Device-associated infection rates in intensive care units of Brazilian hospitals: findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium. *Revista Panamericana de Salud Publica*, v. 24, n.3,p. 195-202, 2008.
- SÁNCHEZ-ARENAS R, RIVERA-GARCÍA BE, GRIJALVA-OTERO I, JUÁREZ-CEDILLO T, MARTÍNEZ-GARCÍA MC, RANGEL-FRAUSTO S. Factores asociados a infecciones nosocomiales en sitio quirúrgico para craneotomía. *Cirugía y Cirujanos*, v. 78, n.1, p.5-13, 2010.
- SANTOS, A. A. M.; LOPES, F. F. P.; CARDOSO, M. R. A.; SERUFO, J. C. Diagnóstico do controle da infecção hospitalar no Brasil. In: Programa de Pesquisas Hospitalares em Busca de Excelência: Fortalecendo o Desempenho Hospitalar no Brasil, ANVISA, 2005. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/servicosade/controle/Infectes%20Hospitalares\\_diagnostico.pdf](http://www.anvisa.gov.br/servicosade/controle/Infectes%20Hospitalares_diagnostico.pdf)>. Acesso em: 19 Agosto 2010.
- SCARPARO, S.F.; FERRAZ, C.A.; CHAVES, L.D.P.; ROTTA, C.S.G. Abordagem conceitual de métodos e finalidades da auditoria de enfermagem. *Revista Rene*, v.10, n.1, p. 124-130, 2009.

SCHEITHAUER, S.; HAEFNER, H.; SCHWANZ, T.; SCHULZE-STEINEN, H.; SCHIEFER, J.; KOCH, A.; ENGELS, A.; LEMMEN, S.W. Compliance with hand hygiene on surgical, medical, and neurologic intensive care units: Direct observations versus calculated disinfectant usage. *American Journal of Infection Control*, v.37, n.10, p. 835-41, 2009.

SCHWABER, M.J.; NAVON-VENEZIA, S.; KAYE, K.S.; BEN-AMI, R.; SCHWARTZ, D.; CARMELI, Y. Clinical and Economic Impact of Bacteremia with Extended- Spectrum- $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v.50, n.4, p. 1257–1262, 2006.

SECOLI, S.R.; PADILHA, K.G.; LITVOC, J.; MAEDA, S.T. Farmacoeconomia: perspectiva emergente no processo de tomada de decisão. *Ciência e saúde coletiva*, v.10, suppl., p. 287-296, 2005.

SHORR, A.F.; TABAK, Y.P.; GUPTA, V.; JOHANNES, R.S.; LIU, L.Z.; KOLLEF, M.H. Morbidity and cost burden of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in early onset ventilator-associated pneumonia. *Critical care*, v. 10, n.3, p. 1-7, 2006.

SIEGEL, J. D.; RHINEHART, E.; JACKSON, M.; CHIARELLO, L. HEALTHCARE INFECTION CONTROL PRACTICES ADVISORY COMMITTEE. Management of multidrug-resistant organisms in healthy care settings, 2006. *American Journal of Infection Control*, v. 35, n.10, p. s165 – 93, 2006.

SIEGEL, J. D.; RHINEHART, E.; JACKSON, M.; CHIARELLO, L. HEALTHCARE INFECTION CONTROL PRACTICES ADVISORY COMMITTEE. Guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in healthcare settings. United states, 2007. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/isolation2007.pdf>>. Acesso em: 15 nov. 2009.

SIRVENT, J.M.; PIÑEIRO, L.; DE LA TORRE, M.; MOTJÉ, M.; DE BATLLE, J.; BONET, A. Linezolid more efficacious than vancomycin to eradicate infecting organism in critically ill patients with Gram-positive infections. *Revista Espanhola de Quimioterapia*, v.23, n.1, p. 27-35, 2010.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. Diretrizes brasileiras para o tratamento das pneumonias adquiridas no hospital e das associadas à ventilação mecânica. *Jornal brasileiro de pneumologia*, v.33, n.Supl 1, p.S 1-S 30, 2007.

SONG, X.; PERENCEVICH, E.; CAMPOS, J.; SHORT, B.L.; SINGH, N. Clinical and economic impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization or infection on neonates in intensive care units. *Infection Control and hospital epidemiology*, v.31, n.2, p. 177-182, 2010.

STONE PW, GUPTA A, LOUGHREY M, DELLA-LATTA P, CIMIOTTI J, LARSON E, RUBENSTEIN D, SAIMAN L. Attributable costs and length of stay of an extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* outbreak in a neonatal intensive care unit. *Infection Control and hospital epidemiology*, v.24, n.8, p. 601-6, 2003.

ŠULJAGIĆ, V.; ČOBELJIĆ, M.; JANKOVIĆ, S.; MIROVIĆ, V.; MARKOVIĆ-DENIĆ, L.; ROMIĆ, P.; MIKIĆ, D. Nosocomial bloodstream infections in ICU and non-ICU patients. *American Journal of Infection Control*, v. 33, n. 6, p. 333-340, 2005.

TAVARES, W. Bactérias gram-positivas problemas: resistência do estafilococo, do enterococo e do pneumococo aos antimicrobianos. *Revista da Sociedade brasileira de Medicina Tropical*, v. 33, n. 3, p.281-301, 2000.

TACCONELLI, E.; CATALDO, M.A.; DE PASCALE, G.; MANNO, D.; SPANU, T.; CAMBIERI, A.; ANTONELLI, M.; SANGUINETTI, M.; FADDA, G.; CAUDA, R. Prediction models to identify hospitalized patients at risk of being colonized or infected with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* calcoaceticus complex. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, v. 62, n.5, p. 1130-7, 2008.

TENOVER, F.C. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. *The American Journal of Medicine*, v.119, n. 6 Suppl 1, p.s3-10, 2006.

TEXTORIS, J.; WIRAMUS, S.; MARTIN, C.; LEONE, M. Overview of antimicrobial therapy in intensive care units. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, v. 9, n.1, p. 97-109, 2011.

TUMBARELLO, M.; SPANU, T.; DI BIDINO, R.; MARCHETTI, M.; RUGGERI, M.; TRECARICHI, E.M.; DE PASCALE, G.; PROLI, E.M.; CAUDA, R.; CICCHETTI, A.; FADDA, G. Costs of bloodstream infections caused by *Escherichia coli* and influence of extended-spectrum-beta-lactamase production and inadequate initial antibiotic therapy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v.54, n.10, p.4085-91, 2010.

VALLÉS, J.; FERRER, R. Bloodstream infection in the ICU. *Infectious Disease Clinics of North America*, v. 23, p. 557–569, 2009.

VANDIJCK, D.M.; DEPAEMELAERE, M.; LABEAU, S.O.; DEPUYDT, P.O.; ANNEMANS, L.; BUYLE, F.M.; OEYEN, S.; COLPAERT, K.E.; PELEMAN, R.P.; BLOT, S.I.; DECRUYENAERE, J.M. Daily cost of antimicrobial therapy in patients with Intensive Care Unit-acquired, laboratory-confirmed bloodstream infection. *International journal of antimicrobial agents*, v.31, n.2, p. 161-5, 2008.

VELÁZQUEZ, L.D.S.; TORRIJOS, J.H. La evaluación del manejo de antibióticos en una unidad de cuidados intensivos. *Revista da asociación mexicana de medicina critica y terapia intensiva*, v.XI, n.4, p.112-116, 1997.

VERMELHO, A.B.; BASTOS, M.C.F.; SA, M.H.B. Bacteriologia geral. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007. 582p.

VIEIRA, S. *Introdução à bioestatística*. 4.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. 345 p.

WENZEL, R.P.; EDMOND, M.B. The impact of hospital-acquired bloodstream infection. *Emerging Infectious disease*, v.7, n.2, p. 174-177, 2001.

WISPLINGHOFF, H.; BISCHOFF, T.; TALLENT, S.M.; SEIFERT, H.; WENZEL, R.P.; EDMOND, M.B. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of

24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clinical Infectious Disease*, v.39, n.3, p. 309-17, 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). WHO global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. Executive Summary. Geneva, 2001. 15p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). World Alliance for Patient Safety. Global Patient Safety Challenge: Clean care is safer care – 2005-2006. Geneva, 2005. 35p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). World Alliance for Patient Safety. The second Global Patient Safety Challenge: Safe surgery saves lives. Geneva, 2008a. 28p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). World Alliance for Patient Safety. Forward programme – First Edition, 2008-2009. Geneva, 2008b. 80p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). WHO guidelines on hand hygiene in health care- First Global Patient Safety Challenge Clean Care is Safer Care. Geneva: WHO; 2009. 270p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). World Health Day 2011. Antimicrobial resistance: no action today, no cure tomorrow. WHO; 2011. Disponível em: <<http://www.who.int/world-health-day/2011/en/>>. Acesso em 09 set. 2011.

WRIGHT, G. D. The antibiotic resistome: the nexus of chemical and genetic diversity. *Nature reviews. Microbiology*, v.5, p.175-186, 2007.



**ANEXOS**

## ANEXO 1



Belo Horizonte, 11 de maio de 2011

De: Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Mater Dei

Para: Adriana Cristina de Oliveira.

Prezada Adriana,

Por meio desta, informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Mater Dei, analisou e APROVOU o protocolo de pesquisa intitulado: ***“Custos associados ao tratamento antimicrobiano de pacientes com infecção por microrganismo multirresistente em uma Unidade de Terapia Intensiva.”*** em reunião ocorrida dia 27 de abril de 2011, a ser conduzido na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Mater Dei, sob sua responsabilidade.

Cordialmente,

  
**Cleusa Maria Vieira Miguel**  
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Mater Dei

**Comitê de Ética em Pesquisa  
do Hospital Mater Dei**

## ANEXO 2



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

Parecer nº. ETIC 0658.0.203.000-11

**Interessado(a):** Profa. Adriana Cristina de Oliveira  
Departamento de Enfermagem Básica  
Escola de Enfermagem - UFMG

### DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 12 de abril de 2011, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado "**Custos associados ao tratamento antimicrobiano de pacientes com infecção por microrganismos multirresistente em uma unidade de terapia intensiva**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

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

**Prof. Maria Teresa Marques Amaral**  
Coordenadora do COEP-UFMG

**APÊNDICES**

## APÊNDICE 1

Instrumento de coleta de dados utilizado no projeto “Custos com antimicrobianos no tratamento de pacientes com infecção da corrente sanguínea em uma Unidade de Terapia Intensiva”

ID: \_\_\_\_\_ Registro (JANUS): \_\_\_\_\_ Código (PAGU): \_\_\_\_\_ Sexo:  Masculino  Feminino  
 Paciente: \_\_\_\_\_ Data de nascimento: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_  
 Endereço: \_\_\_\_\_  
 Clínica: \_\_\_\_\_ Severidade Clínica APACHE II: \_\_\_\_\_  
 Tipo de paciente:  Clínico  Cirúrgico

### Procedimentos cirúrgicos:

Procedimentos cirúrgicos NHSN	Data	ASA	Tempo	Contaminação	Eletiva/Urgência	Anestesia

ASA: American Society of Anesthesiology. Anestesia: Geral, raque ou peridural.

Procedência:  Comunidade  Outros setores do hospital  
 Sala de Observação  Outro Hospital

Data de admissão no Mater Dei: \_\_\_\_\_ Data de alta do Mater Dei: \_\_\_\_\_

Data de admissão no Pronto Atendimento: \_\_\_\_\_ Data de alta do Pronto Atendimento: \_\_\_\_\_

Data de admissão no CTI: \_\_\_\_\_ Data de alta do CTI: \_\_\_\_\_

Desfecho:  Óbito  Transferência para outra unidade  Alta hospitalar

### Diagnóstico à admissão:

Patologias	CID	IC	IC NHSN

CID: Código Internacional de Doenças

### Comorbidades:

Patologias	CID	IC	IC NHSN

CID: Código Internacional de Doenças

### Procedimentos invasivos:

Tipo	Data de inserção	Data de retirada

Tipo	Data de inserção	Data de retirada

Códigos: 1 – Sonda Vesical de Demora (SVC) 2 – Ventilação Mecânica (VM) 3 – Cateter Venoso Central 4 – TQT 5- Cateter de pressão intra-arterial (CPIA)

**Colonização por microrganismos resistentes:**

Microrganismo	Data de ident.	Espécime clínico

**Infecções Hospitalares por *microrganismo resistente*:**

Sítio	Microrganismo	Perfil de Resistência	Data	Espécime clínico

**Infecções Hospitalares por *microrganismo sensível*:**

Sítio	Microrganismo	Perfil de Resistência	Data	Espécime clínico

**Antibiótico utilizado para o tratamento das infecções (prévio ao resultado da cultura):**

	Nome do antimicrobiano	Apresentação	Posologia indicada	Duração do tratamento		Nº de doses administradas
				Início	Término	
1						
2						
3						
4						
5						
6						

**Antibiótico utilizado para o tratamento das infecções (após o resultado da cultura):**

	Nome do antimicrobiano	Apresentação	Posologia indicada	Duração do tratamento		Nº de doses administradas
				Início	Término	
1						
2						
3						
4						
5						
6						

**Custo com o tratamento antimicrobiano**

Antimicrobiano	Custo por dose	Nº de doses	Sub-total do custo

Custo total do tratamento (soma sub-custos) = Reais \_\_\_\_\_

Observações: \_\_\_\_\_

Responsável: \_\_\_\_\_

Data da coleta: \_\_/\_\_/\_\_

## APÊNDICE 2

Instrumento de coleta dos custos dos antimicrobianos utilizado no projeto “Custos com antimicrobianos no tratamento de pacientes com infecção da corrente sanguínea em uma Unidade de Terapia Intensiva”

<b>Antibióticos/Anos</b>	<b>2007</b>	<b>2008</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>
1. Amplacilina 1gr					
2. Bedfordpoli- B					
3. Cefotaxima 1gr					
4. Cipro 200mg/100ml					
5. Fortaz 1gr					
6. Invanz 1gr					
7. Kefox					
8. Klaricid 500mg					
9. Maxcef 1gr					
10. Meronem 1gr					
11. Rocefin 1gr					
12. Staficilin 500mg					
13. Tazocin 4g/500mg e 2g/250mg					
14. Teiconin 200mg					
15. Unasyn 1000/2000mg 500/1000mg					
16. Vancocina 500mg					
17. Zyvox 600mg/300mL					