



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Emília Carolina Oliveira de Souza

**AVALIAÇÃO DO IMPACTO DAS INFECÇÕES RELACIONADAS À
ASSISTÊNCIA À SAÚDE EM PACIENTES EGRESSOS DO HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU**

**Dissertação apresentada à Faculdade
de medicina, Universidade Estadual
Paulista “Júlio de Mesquita filho”,
Câmpus de Botucatu, para a obtenção
do título de Mestre em Doenças
Tropicais.**

Orientador: Prof. Dr. Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza

**Botucatu
2018**

Emília Carolina Oliveira de Souza

**AVALIAÇÃO DO IMPACTO DAS INFECÇÕES RELACIONADAS À
ASSISTÊNCIA À SAÚDE EM PACIENTES EGRESSOS DO HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de
Mestre em doenças tropicais.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza

Botucatu

2018

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Souza, Emília Carolina Oliveira de.

Avaliação do impacto das infecções relacionadas à assistência à saúde em pacientes egressos do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu / Emília Carolina Oliveira de Souza. - Botucatu, 2018

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza
Capes: 40101096

1. Assistência à saúde. 2. Paciente - Infecções. 3. Doenças - Prevenção. 4. Qualidade de vida. 5. Avaliação em saúde.

Palavras-chave: Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde; Morbidade; Qualidade de Vida; impacto comunitário.

Agradecimentos

Ao professor Carlos Magno, pela oportunidade, orientação e dedicação. Tenho muito orgulho de citá-lo como um dos responsáveis pela minha formação profissional. Obrigado por acreditar em mim.

Ao meu noivo Marcos, pelo amor, paciência, afago e incentivo. Obrigada pelo equilíbrio, ouvidos, pelas longas conversas. Enfim, por estar sempre ao meu lado, ajudando em todos os momentos. Tenho certeza que não chegaria aqui sem o seu apoio. Amo você!

À minha família, pelo apoio, torcida e confiança que sempre depositam em mim, mesmo distantes vocês estão presentes em meu coração!

Aos funcionários da CCIRAS do HC-FMB, pela colaboração, disponibilidade e cafés.

À todos os pacientes do HC-FMB que participaram espontaneamente deste trabalho. Por eles é que esta dissertação se concretizou. Vocês merecem meu eterno agradecimento!

À UNESP por abrir as portas para que eu pudesse realizar este sonho que era a minha dissertação de mestrado. Proporcionaram-me mais que a busca pelo conhecimento, foi também uma lição de vida.

Obrigada!

Sumário

| | |
|--|----|
| RESUMO..... | 6 |
| Palavras-chave | 7 |
| ABSTRACT | 8 |
| Key words | 8 |
| INTRODUÇÃO..... | 9 |
| Riscos da assistência: do “hospitalismo” às infecções hospitalares | 9 |
| “Infecções relacionada à assistência à saúde”: conceito e contexto | 12 |
| Agravos de interesse: IRAS e resistência bacteriana..... | 13 |
| Justificativa | 19 |
| OBJETIVOS | 21 |
| Objetivo geral: | 21 |
| Objetivos específicos: | 21 |
| METODOLOGIA..... | 22 |
| Local do Estudo..... | 22 |
| Desenho do Estudo..... | 22 |
| Critérios de inclusão na coorte..... | 22 |
| Seguimento dos sujeitos..... | 23 |
| Coleta de dados no “momento zero” | 24 |
| Variáveis coletadas em entrevistas telefônicas | 24 |
| Casos especiais e finalização de seguimento | 25 |
| Análises estatísticas | 26 |
| RESULTADOS..... | 27 |
| DISCUSSÃO..... | 36 |
| CONCLUSÃO..... | 40 |
| REFERÊNCIAS | 41 |
| APÊNDICE 1: Aprovação pelo Comitê de Ética | 53 |

RESUMO

As Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) são grave problema de saúde pública em todo o mundo, tendo sua incidência especialmente alta nos países em desenvolvimento. Porém, pouco se sabe sobre a magnitude de seu impacto no Brasil. Faltam dados sobre o impacto de IRAS no pós-alta, incluindo: reinternação, consultas médicas, consumo de medicamentos, autonomia, capacidade laboral e qualidade de vida. Este trabalho objetivou investigar prospectivamente o impacto médico e social das IRAS em pacientes dispensados de um hospital de cuidados terciários no interior do estado de São Paulo, Brasil. Realizou-se um estudo de coorte pareada que incluiu pacientes dispensados do hospital de ensino da Faculdade de Medicina de Botucatu (450 leitos). Sendo 55 indivíduos que tiveram IRAS, juntamente com 110 pacientes não expostos (sem IRAS) como grupo de comparação. Estes, foram seguidos com chamadas telefônicas semanais por 24 semanas. Abordando a necessidade de consultas médicas, o número de medicamentos prescritos, a dependência de cuidadores familiares, as readmissões hospitalares e o tempo necessário para voltar ao trabalho ou às atividades habituais. Os testes estatísticos univariados incluíram testes de Qui-quadrado e Mann-Whitney, quando apropriado. Os modelos de regressão Cox multivariável para readmissão e retorno ao trabalho / atividades usuais foram aplicados. No estudo, as IRAS foram associadas a reinternações mais frequentes e precoces (Hazard Ratio[HR]=4,84; Intervalo de Confiança[IC]95%=2,20-10,63; $p<0,001$). Também se associaram a retorno mais tardio ao trabalho ou atividades usuais (HR=0,30; IC95%=0,19-0,57; $p<0,001$). Pacientes com IRAS também necessitaram de retornos mais frequentes ao médico e tiveram prescrição de maior número de medicamentos no momento da alta. Por fim, 20% dos sujeitos com IRAS necessitaram que um familiar se afastasse do emprego para atuar como cuidador (contra apenas um no grupo de comparação). Concluímos que as IRAS continuam a exercer impacto sobre morbidade e autonomia mesmo após a alta hospitalar.

Palavras-chave

Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde, Morbidade, Qualidade de Vida, impacto comunitário.

ABSTRACT

Health Care Associated Infections (HAI) are a serious public health problem worldwide, especially in developing countries. However, little is known about the magnitude of its impact in Brazil. There is lack of data on the impact of HAI after discharge, including: readmissions, medical consultations, drug use, autonomy, work capacity, and quality of life. This study aimed to prospectively investigate the medical and social impact of IRAS in patients discharged from a tertiary care hospital in the state of São Paulo, Brazil. A matched cohort study was carried out that included patients from the Hospital of Botucatu Medical School (450 beds). We enrolled 55 subjects with HAI and 110 non-HAI subjects as comparison group. These were followed with weekly phone calls for 24 weeks. The necessity of medical consultations, the number of medications prescribed, the use of medical care, such as hospital readmission and the time needed to return to work or usual activities were analyzed. Univariate analysis included Chi-square and Mann-Whitney tests, when appropriate. Multivariable Cox regression models were used for readmission and return to work /usual activities. In our study, HAI were associated with more frequent and early readmissions (Hazard Ratio[HR], 4.84; 95% Confidence Interval [CI], 2.20-10.63; $P < .001$). They were also associated with a later return to work or usual activities (HR, 0.30; 95%CI, 0.19-0.57; $P < 0.001$). Patients with HAI also required more frequent returns to physicians and had a prescription for more medication at discharge. Finally, 20% of the subjects with IRAS needed a family member to move away from the job to act as a caregiver (finding absent in the control group). We conclude that IRAS continue to have an impact on morbidity and autonomy even after hospital discharge.

Key words

Health Care-Associated Infections, Morbidity, Quality of Life, community impact.

INTRODUÇÃO

É bastante oportuna – para não dizer urgente – a inclusão das Infecções Relacionada à Assistência à Saúde (IRAS) entre os agravos prioritários para prevenção e controle no Brasil.¹ Ainda assim, é raro encontrarmos as IRAS incluídas em listas em que constem aids, tuberculose e dengue – isso se nos restringimos à doenças infecciosas. Mesmo o excelente artigo sobre “sucessos e fracassos no controle das doenças infecciosas”, publicado em suplemento do *Lancet* dedicado ao contexto de saúde do Brasil, informa que “apesar de serem importantes (...) as infecções hospitalares não foram analisadas”.²

A morbidade e a mortalidade associadas às IRAS demonstram a necessidade de nova abordagem de seu impacto sobre a comunidade.³ Em anos recentes, a Organização Mundial da Saúde (OMS) abraçou a causa da prevenção e controle de infecções nosocomiais, especialmente diante de evidência de que incidência desses agravos é mais elevada nos países em desenvolvimento.⁴

Riscos da assistência: do “hospitalismo” às infecções hospitalares

A percepção dos riscos associados aos cuidados à saúde é tão antiga quanto o próprio conceito de assistência. A falibilidade e os danos potenciais da prática médica são abordados no Código de Hamurabi⁵ e estão implícitos

no conceito clássico de não-maleficência - o *primum non nocere* hipocrático.⁶

No ocidente, a consolidação do hospital como lugar de cuidado a enfermos conferiu novas dimensões aos riscos assistenciais. Há uma controvérsia histórica sobre o nascimento do hospital moderno. Por um lado, um célebre ensaio de Foucault sugere seu nascimento súbito no século XVIII, momento em que os *hôtel-Dieu* deixam de ser hospedarias para desvalidos e são “invadidos” pelos médicos.⁷ Opõem-se a essa tese diversos historiadores, que defendem uma evolução paulatina da assistência médica hospitalar a partir de modelos medievais bizantinos e árabes.⁸ Seja como for, a virada do século XVIII para o XIX representa o período em que as “febres malignas” e “supurações” ocorridas em pessoas internadas chamaram a atenção de autoridades científicas e políticas.^{7,9,10}

À luz da teoria miasmática¹¹ - em voga desde a antiguidade - foi proposto que as emanções doentias do ambiente hospitalar causavam adoecimento, fenômeno denominado “hospitalismo”.¹² Porém, o século XIX testemunhou também a “revolução pasteuriana”, e o nascimento da teoria dos germes.^{13,14} O embate entre esses dois paradigmas repercute ainda hoje na ciência e prática dos controle de infecções decorrentes da assistência à saúde.^{15,16}

Os dois “atos fundadores” do controle de infecção são particularmente reveladores do embate entre paradigmas. Florence Nightingale (1810-1920), reduziu mortalidade de soldados na guerra da Criméia com a aplicação de conceitos básicos de higiene, e seus resultados beneficiaram desde a

profissionalização da enfermagem até a arquitetura de serviços de saúde.¹⁷ Ignac Fülöp Semmelweis (1818-1865) analisando dados que identificaram a higiene das mãos como medida fundamental para evitar transmissão de patógenos.¹⁸ Nesse sentido, confirma-se a opinião de Susser & Stein segundo a qual o paradigma miasmático embasou importantes e bem sucedidas medidas sanitárias que reduziram mortalidade e morbidade de infecções.¹⁹ Mas o denominador comum desses “atos fundadores” foi o emprego do método epidemiológico. Enquanto Nightingale inovou a representação gráfica de dados estatísticos, o pioneiro estudo *quasi-experimental* de Semmelweis demonstrou a redução de mortalidade após a introdução da lavagem de mãos.^{17,18} Uma terceira contribuição – a invenção da antissepsia cirúrgica pelo barão Lister (1827-1912) – permitiu a popularização da cirurgia, dando início ao contexto moderno dos riscos assistenciais.²⁰

Além das cirurgias, outros fatores contribuíram para configurar o panorama atual das IRAS. Em primeiro lugar, o desenvolvimento da terapia intensiva, com sua interferência sobre a integridade anatômica e fisiológica dos pacientes, amplificou a incidência de pneumonias (associadas à ventilação mecânica), sepSES (associadas a cateteres venosos) e infecções urinárias (associadas a sondas vesicais).²¹ Além disso, o surgimento e popularização dos antimicrobianos teve profundo efeito ecológico sobre microrganismos, resultando em progressiva emergência e disseminação de patógenos resistentes às mais diversas terapias.²²

“Infecções relacionada à assistência à saúde”: conceito e contexto

A partir da década de 1950, a percepção da ocorrência das “infecções hospitalares” e da resistência crescente de microrganismos adquiridos em serviços de saúde determinou a criação das “Comissões de Controle de Infecção Hospitalar”, serviços voltados à prevenção de eventos infecciosos nosocomiais. Em algumas décadas, a abordagem científica e tecnológica do tema progrediu rapidamente, enquanto as dificuldades – pacientes cada vez mais frágeis, procedimentos mais mutilantes, microrganismos mais resistentes – se multiplicavam.¹⁶

À medida em que procedimentos de alta complexidade passaram a ser realizados em ambientes não hospitalares – no final do século XX - notou-se a necessidade de ampliar o conceito de “infecção hospitalar” para “infecção relacionada ao cuidado ou à assistência”.²³ Essa ampliação conceitual permitiu a abordagem do risco de aquisição de infecções em instituições de longa permanência, unidades básicas de saúde e mesmo no atendimento domiciliar.^{24,25}

Outro desenvolvimento recente da maior importância foi o reconhecimento da relevância das IRAS como problema de saúde pública por parte da OMS, ocorrido na década de 2000. A partir de 2005, foram lançados sucessivos “desafios globais para segurança do paciente” envolvendo temas de higiene das mãos e cirurgia segura.²⁶ A mensagem da OMS foi direcionada especificamente a países em desenvolvimento.⁴

Em 2011, o grupo de trabalho da OMS realizou uma revisão sistemática de dados publicados sobre incidência e/ou prevalência de IH/IRAS em países catalogados pelo Banco Mundial como de baixa ou média renda.²⁷ Seus resultados corroboraram estimativas anteriores.⁴ Comparados aos hospitais dos Estados Unidos e Europa, aqueles localizados em países de baixa/média renda apresentaram três vezes mais infecções em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), nove vezes mais infecções em neonatologia e o dobro da incidência de complicações infecciosas de procedimentos cirúrgicos. Os dados microbiológicos eram pobres, mas apontavam para grande circulação de agentes multidroga-resistentes.²⁷

Os autores da revisão elencaram possíveis razões para o maior impacto de IRAS nos países em desenvolvimento: escassez de recursos humanos e financeiros; falta de *expertise* na área; dificuldade na aplicação de definições padronizadas; inadequação de estruturas laboratoriais de suporte (microbiologia); e multiplicidade de fontes de pagamento para a assistência.

Esses achados são particularmente pertinentes para o contexto brasileiro.

Agravos de interesse: IRAS e resistência bacteriana

Grosso modo, podemos distinguir dois padrões de aquisição de doenças infecciosas durante a atenção à saúde. Esses padrões não são completamente distintos, e representam polos em um *continuum* de características.

O primeiro padrão é o foco tradicional da atuação dos profissionais de controle de infecção, e ocupa a maior parte das literaturas especializadas. Engloba os quadros infecciosos intrinsecamente relacionados aos processos assistenciais, especialmente os procedimentos invasivos. Descreveremos abaixo os mais relevantes.

As infecções de sítio cirúrgico (ISC) são mais frequentes após cirurgias de grande porte, e aquelas classificadas como contaminadas ou infectadas. Nestas últimas, sua incidência pode superar 20%. Por outro lado, o seu impacto é menor em pequenas cirurgias e naquelas classificadas como potencialmente contaminadas ou limpas (estas com incidência de infecção abaixo de 1%).²⁸ Outros aspectos, como diabetes, presença de infecções à distância no momento da cirurgia, assepsia inadequada, tricotomia e uso incorreto de antimicrobianos profiláticos, têm sido associados a maior risco de ISC.²⁹ As ações de controle têm se voltado à correção dos processos de cuidado no pré-operatório imediato e intra-operatório.³⁰

Pneumonias hospitalares (ou relacionadas à assistência em saúde) são classificadas em duas categorias, conforme sua associação ou não à ventilação mecânica.³¹ As pneumonias associadas à ventilação (PAV) são mais comuns.³² As PAV são associadas à colonização de orofaringe e trato digestivo por microrganismos, que a seguir atingem o trato respiratório.³³ A letalidade desses quadros pode superar 50%.³⁴ Cuidados de prevenção são voltados à higiene oral, mobilização dos pacientes (ex.: cabeceira elevada) e manejo do aparato ventilatório.³⁵ As pneumonias não associadas a VM são menos estudadas. Cirurgias torácicas ou abdominais e estados de nível de

consciência rebaixados (ex.: após acidente vascular cerebral) têm sido associados a maior risco.^{36,37}

Outro importante sítio de infecção são os cateteres venosos centrais (CVC). Estes têm a capacidade de inocular microrganismos diretamente na corrente sanguínea, determinando a ocorrência das infecções primárias da corrente sanguínea (ICS).³⁸ As ICS têm letalidade variável, sendo mais brandas quando causadas pelos estafilococos coagulase-negativa e mais severa quando de etiologia fúngica.³⁹ Sua prevenção está diretamente relacionada aos cuidados na inserção e uso diário dos CVC. Os guias preventivos recomendam uma série de cuidados relacionados à inserção e manipulação dos cateteres. Enfatizam sobretudo a necessidade de retirada desses cateteres tão logo eles deixem de ser estritamente necessários.⁴⁰

As infecções do trato urinário (ITU) são relacionadas principalmente a três fatores: o uso de sondas vesicais de demora (SVD), os procedimentos urodinâmicos e as cirurgias urológicas. Destes, as SVD são de longe o fator de risco mais comum.⁴¹ Comparadas às IH/IRAS descritas nos parágrafos anteriores, as ITU acrescentam menor mortalidade e morbidade.⁴² Sua prevenção está relacionada a cuidados na inserção e manejo das sondas.⁴³

Enquadram-se nessa categoria de IH/IRAS outros sítios frequentes de infecção adquirida durante a assistência: infecções de pele/partes moles, gastroenterites e sinusites, entre outras.

O outro extremo do espectro das IH/IRAS é representado pela transmissão de patógenos circulantes na comunidade ocorrida no âmbito da

atenção à saúde. Alguns desses agentes adquiriram grande relevância no ambiente hospitalar, tais como o vírus da influenza⁴⁴ e o *Mycobacterium tuberculosis*.⁴⁵ Esses patógenos são abordados em ações de controle específicas, e não fazem parte do objeto do presente estudo.

Por outro lado, patógenos associados às síndromes infecciosas discutidas acima são preocupantes, especialmente pela frequência com que apresentam resistência a múltiplos agentes antimicrobianos. A partir da década de 1990, cresceu a convicção de que a capacidade de produção de novos antimicrobianos não acompanhava o desenvolvimento de resistência por parte das bactérias. Esse sentimento de frustração levou pesquisadores a anunciar o alvorecer da “era pós-antimicrobiana”, na qual não haveria tratamento adequado para grande parte das infecções.⁴⁶ A culpa foi imediatamente atribuída ao uso excessivo – e muitas vezes inadequado – desses fármacos.⁴⁷

Os hospitais foram o epicentro desse fenômeno. Lá, os processos de trabalho e a pressão ecológica do emprego intensivo de antibióticos favoreceram em muito a disseminação de bactérias multidroga-resistentes (MDR).⁴⁸ Algumas delas eram muito preocupantes.

A Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (*Infectious Diseases Society of America*, IDSA) lançou um acrônimo para designar as principais bactérias MDR identificadas em serviços de saúde: ESKAPE.^{49,50,51} Na sigla, ESKAPE, estão referidos os seguintes agentes: *Enterococcus spp*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter spp*. Apesar da proeminência

desses agentes, outras espécies ou grupos também tem sido associadas à multirresistência e à participação na etiologia de IH/IRAS. Exemplos são os estafilococos coagulase-negativa e a *Escherichia coli*.

Entre os cocos Gram-positivos, tem proeminência o *S. aureus*. Este é frequentemente associado à etiologia de ISC, ICS e pneumonias. Os isolados resistentes à meticilina (*methicillin-resistant S. aureus* - MRSA), que apresentam resistência cruzada a todos os antibióticos beta-lactâmicos, predominam nos serviços de saúde desde a década de 1970.⁵² A partir da década de 1990, passaram também a ser identificados causando doença na comunidade.⁵³ Nesse mesmo período, foram descritos os primeiros isolados com suscetibilidade reduzida à vancomicina (Vancomycin intermediary susceptible *S. aureus* - VISA). Recentemente, alguns casos de resistência à vancomicina (Vancomycin resistant *S. aureus* - VRSA) foram documentados.⁵⁴

Os estafilococos coagulase-negativa (particularmente *Staphylococcus epidermidis*) são os principais agentes etiológicos de infecções associadas a corpos estranhos, como próteses e cateteres vasculares.⁵⁵ São na maioria das vezes resistentes à meticilina.

As espécies de enterococos mais importantes são *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium*. Fazem parte da flora do trato gastrointestinal e são importantes agentes de infecções hospitalares, incluindo ISC, ICS e ITU. Cepas resistentes à vancomicina (*Vancomycin-resistant Enterococci* -VRE) espalharam-se rapidamente em todo o mundo, e são um problema recente em hospitais brasileiros.⁵⁶

No Brasil, os bacilos Gram-negativos têm maior relevância entre os agentes de IH/IRAS.⁵⁷ *P. aeruginosa* é um importante agente de PAV, ISC e ITU.⁵⁸ É naturalmente resistente à maior parte dos antimicrobianos. Mesmo drogas frequentemente utilizadas para seu tratamento (como ceftazidima, cefepima e carbapenêmicos) vêm, ao longo do tempo, perdendo sua atividade. *Acinetobacter baumannii* é outra espécie frequentemente associada à etiologia de IH/IRAS.⁵⁹ É particularmente frequente em hospitais brasileiros. A multirresistência é um fenômeno, e a suscetibilidade a agentes de “última linha” (como os carbapenêmicos) é cada vez menor.

As enterobactérias são um grupo de bacilos Gram-negativos que fazem parte da flora intestinal. *E. coli*, *Klebsiella spp* e *Enterobacter spp* estão incluídas nesse grupo. Diversas cepas hospitalares são produtoras de enzimas capazes de inativar antimicrobianos. Entre elas estão as beta-lactamases de espectro estendido (*Extended-spectrum beta-lactamases-ESBL*)⁶⁰, as carbapenemases originárias da *K. pneumoniae* (*K. pneumonia carbapenemase-KPC*)⁶¹ e atualmente disseminadas entre várias espécies. Outros fenótipos emergentes incluem a produção de NDM (*New-Delhi metallo-beta-lactamase*), que determina ampla resistência a penicilinas, cefalosporinas e carbapenems.⁶²

O fenômeno da emergência e disseminação de bactérias MDR é determinado por vários fatores, incluindo a concentração de suscetíveis, os procedimentos invasivos e o impacto do uso de antimicrobianos.⁶³

Justificativa

A despeito de sua inclusão na agenda do Ministério da Saúde há quase três décadas, ainda hoje há poucos dados sobre a magnitude de IRAS no Brasil. Exceções são: (a) o inquérito conduzido por Prade et al em 1994,⁶⁴ e que identificou prevalência global de IRAS de 15,5% em hospitais terciários; (b) os sistemas de vigilância epidemiológica desses agravos, desenvolvidos pelos Estados de São Paulo⁶⁵ e Paraná.⁶⁶ Vale também ressaltar inquérito de prevalência de abrangência nacional recentemente finalizado, coordenado pela Universidade Federal de São Paulo e pela Faculdade de Medicina de Botucatu (Projeto IRAS Brasil), que avaliou 153 hospitais de diferentes portes em 10 Estados brasileiros.

A carência de dados é preocupante, já que as IRAS tem grande impacto sobre mortalidade e custos.⁶⁷

Diversas estimativas de custo e impacto de IRAS foram realizadas. Os desfechos estudados são, em geral, mortalidade,⁶⁷ prolongamento de estadias e custos com a internação.⁶⁸ Há também análises sobre o potencial de prevenção das infecções. Os dados apresentam grande variação. Assim é que a média de permanência atribuída a IRAS tem variado de 4 a 33 dias,⁶⁹ e a mortalidade entre 0 e mais de 50%.⁷⁰ Custos de casos individuais podem se aproximar (no caso das pneumonias) de US\$ 30,000.00¹⁶, enquanto a proporção de casos preveníveis supera 70%.^{70,71,72}

Ainda assim falta uma peça essencial à aferição do impacto de IRAS: estimar a carga social das suas sequelas. Recentemente, um estudo

conduzido nos Estados Unidos demonstrou que egressos de com diagnóstico de IRAS apresentavam risco aumentado de reinternação.⁷³ A identificação de tendências como essa no Brasil é de grande importância para o Sistema Único de Saúde. Obviamente, devido ao complexo sistema de referência/contrarreferência, assim como ao trânsito de pessoas entre serviços de assistência primária (ex.: Unidades Básicas de Saúde, Programa de Saúde da Família), secundária e terciária, a abordagem do impacto de IRAS progressas sobre o sistema de saúde não pode se restringir aos dados de reinternação no hospital de origem. Torna-se portanto necessário identificar o quanto a infecção adquirida no hospital determinou necessidade de assistência à saúde no período pós-alta, levando em consideração: atenção domiciliar, consultas ambulatoriais, internações e outras modalidades de cuidados, tais como sessões de fisioterapia e seguimento nutricional e consultas de enfermagem. Além disso, há outros fatores importantes a avaliar nesse grupo. É necessário que se quantifique o impacto sobre a qualidade de vida, o afastamento do trabalho e/ou das atividades diárias, o grau de dependência de familiares (e sua consequência sobre a rotina destes) também são aspectos dignos de nota e ainda não estudados adequadamente.

Nosso trabalho foi realizado com o objetivo de abordar esse hiato no conhecimento sobre os efeitos deletérios de IRAS e colaborar para uma ampla avaliação de sua importância para a saúde pública no Brasil. Resumidamente, realizamos esse estudo de coorte para identificar impacto sobre morbidade, utilização de serviços de saúde e qualidade de vida.

OBJETIVOS

Objetivo geral:

- Avaliar o impacto das IRAS sobre pacientes egressos do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HC-FMB).

Objetivos específicos:

- Quantificar a morbidade pós-alta decorrente de IH/IRAS incluindo sequelas e afastamento do trabalho.
- Quantificar o impacto de IH/IRAS sobre a necessidade de assistência à saúde em pacientes egressos do HC-FMB, incluindo uso de medicamentos, consultas e reinternações.

METODOLOGIA

Local do Estudo

O HC-FMB é um hospital de ensino ligado à Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista. Possui 450 leitos operacionais e é referência de atendimento terciário para uma região com aproximadamente um milhão de habitantes. Interna aproximadamente 25 mil pacientes por ano. Como hospital escola, é frequentado por alunos de graduação (cursos de medicina e enfermagem), residentes, aprimorandos e pós-graduandos, multidisciplinares. Possui uma Comissão de Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde (CCIRAS), que está estruturada e atua conforme as normas expostas na Portaria Ministerial 2.616.⁷⁴

Desenho do Estudo

É um estudo de coorte pareada (*matched cohort*), com seguimento individual dos sujeitos realizado por vinte e quatro semanas.

Critérios de inclusão na coorte

A inclusão de sujeitos na coorte foi efetivada no momento da alta hospitalar. O critério definidor do grupo de exposição foi a idade adulta (≥ 18 anos) e o diagnóstico de IH/IRAS em qualquer sítio anatômico realizado

durante a internação. Para cada sujeito "exposto" incluído foram pareados dois outros pacientes, conforme as seguintes características:

- Para cada paciente do grupo exposto que adquiriu IH/IRAS nas Unidades de Terapia Intensiva ou serviços médicos clínicos, foram selecionados dois pacientes com passagem pelos mesmos serviços e que não adquiriram aquelas infecções.
- Para cada paciente do grupo exposto que adquiriu infecção do sítio cirúrgico, foram selecionados dois pacientes com cirurgias classificadas no mesmo "grupo NHSN". Estes são categorias que aglomeram cirurgias de características e riscos semelhantes, definidas pelo *National Healthcare Safety Network* dos Estados Unidos.⁷⁶

A inclusão se deu mediante assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Pacientes com déficit cognitivo foram incluídos, com TCLE assinado por seus responsáveis. Critérios de exclusão foram idade inferior a 18 anos o diagnóstico de IH/IRAS adquiridas em outro hospital ou em internações prévias à atual.

Seguimento dos sujeitos

Foi realizado seguimento dos sujeitos do estudo através de telefonemas semanais, a partir da data de alta e por um total de 24 semanas.

Coleta de dados no “momento zero”

No momento da inclusão dos sujeitos no estudo, foram coletados os seguintes dados:

- Sexo e idade;
- Internações anteriores.
- Doença que ocasionou a internação e comorbidades (incluindo o cálculo do índice de comorbidades de Charlson⁷⁶).
- Procedimentos invasivos e dispositivos (sondas, cateteres, ventilação mecânica).
- Resultados de exames microbiológicos.
- Diagnóstico de IRAS: data, sítio anatômico.
- Diagnóstico de infecção por MDR.
- Uso de antimicrobianos.

Os dados acima foram utilizados para caracterização dos sujeitos dos grupos acompanhados e – sempre que necessários – como variáveis de ajuste nas comparações entre eles.

Variáveis coletadas em entrevistas telefônicas

As entrevistas foram realizadas com o próprio sujeito ou (em casos de déficits cognitivos) com seus cuidadores. No primeiro contato telefônico (uma semana após a alta) foram levantadas informações sobre profissão, renda familiar, condições de moradia.

Em todos os contatos telefônicos (semanas 1 a 24) foram obtidas informações sobre:

- Presença de sintomas de infecção.
- Medicamentos em uso.
- Reinternação, consultas médicas no HC-FMB e outros serviços de saúde após o último contato.
- Autonomia do paciente (ou seja, capacidade de realizar atividades rotineiras), estimada pela escala de Karnofsky.⁷⁷
- Retorno ao trabalho (quando pertinente) ou às atividades rotineiras.
- Impacto do estado de saúde do paciente sobre as atividades dos demais familiares (ou contatos domiciliares).

Casos especiais e finalização de seguimento

Todos os sujeitos tiveram seu seguimento finalizado em caso de impossibilidade de contato (mudança de endereço/telefone, óbito, ou desejo manifesto de sair do estudo). Aqueles que sofreram reinternações permaneceram em seguimento, que foi realizado de forma presencial durante sua permanência hospitalar. Nesse caso, foram colhidos dados sobre: justificativa da internação, uso da antimicrobianos e outros medicamentos, procedimentos e dispositivos invasivos, exames microbiológicos, novas IRAS, desfecho da internação (alta, óbito, transferência). Caso recebessem alta no

período de 24 semanas de sua inclusão no estudo, completavam em domicílio o acompanhamento, conforme descrito anteriormente.

Análises estatísticas

Todos os dados foram analisados em SPSS 20.0 (© IBM, Armonk, NY, USA). As análises foram realizadas para diversos desfechos, entre eles: tempo até retorno ao trabalho, número de consultas médicas, necessidade de medicamentos e reinternação.

A comparação foi sempre feita entre expostos (egressos com diagnóstico de IH/IRAS) e não expostos (aqueles que não apresentaram essas infecções). Em análise univariada utilizamos o teste do Chi-quadrado e U de Mann-Whitney, quando pertinentes. Também realizamos análises de sobrevida (tempo-evento), para desfechos “reinternação” e “retorno ao trabalho”. Nesse caso, utilizamos modelos uni e multivariados de Regressão de Cox.⁷⁹ Neste caso, uma estratégia de seleção de variáveis por recuos (stepwise backwards) foi aplicada, tendo como critérios de entrada e saída no modelo os p-valores de 0,05 e 0,1, respectivamente.

RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 55 expostos às IRAS e 110 não expostos. A **Figura 1** mostra a distribuição das topografias de IRAS. É digno de nota que 20 (36,3%) dos 55 sujeitos com diagnóstico de IRAS apresentavam mais de um sítio de infecção simultâneo. Também é relevante o fato de que 23 (41,8%) dos casos apresentavam um ou mais microrganismo multidroga-resistente.

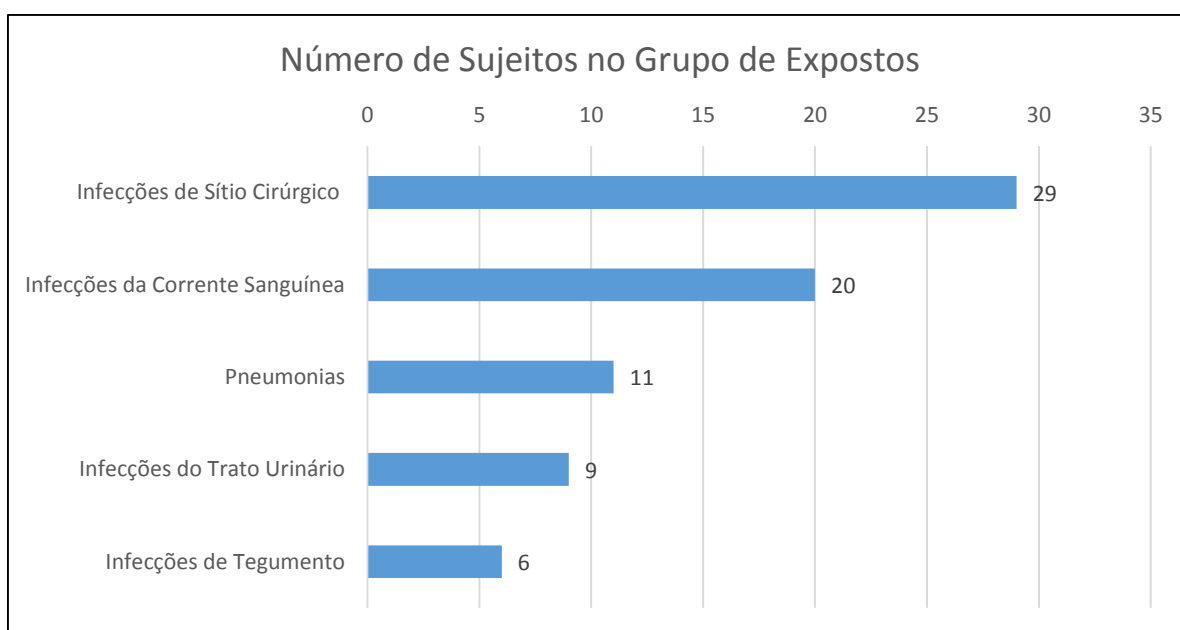


Figura 1. Número de expostos por sítio de IRAS incluídos no estudo.

Os dois grupos (expostos e não expostos) não diferiram estatisticamente em termos de sexo (feminino 41,1% versus 58,9%; $p=0,19$), idade (mediana 59 versus 50; $p=0,10$) e Índice de Comorbidades de Charlson (mediana 1 para os dois grupos, $p=0,92$).

A frequência de reinternações no período de seguimento foi de 39,3% no grupo de IRAS, versus 18,2% para os não expostos às IRAS ($p=0,003$). Na

Tabela 1, podemos observar os resultados de Regressão de Cox uni e multivariada. Nela e na **Figura 2**, é evidente o fato de que pacientes egressos com história de IRAS internam com mais frequência e mais precocemente. Além disso, o Score de Charlson foi associado a reinternações.

Tabela 1. Resultado de análise uni e multivariada (modelos de Regressão de Cox) para reinternação.

| Fatores de Risco | Univariada | | Multivariada | |
|-----------------------------------|-------------------------|--------------|--------------------------|------------------|
| | HR (IC95%) | p | HR (IC95%) | P |
| IRAS | 2,86 (1,56-5,25) | 0,001 | 4,84 (2,20-10,63) | <0,001 |
| <i>Dados demográficos</i> | | | | |
| Sexo feminino | 0,80 (0,44-1,48) | 0,48 | | |
| Idade (anos) | 1,01 (0,99-1,03) | 0,52 | | |
| <i>Comorbidades</i> | | | | |
| Doença Cardíaca | 0,82 (0,42-1,57) | 0,82 | | |
| Doença Pulmonar | 0,34 (0,04-2,50) | 0,29 | | |
| Doença Renal | 1,78 (0,85-3,71) | 0,13 | | |
| Doença Hepática | 0,68 (0,17-2,83) | 0,68 | | |
| Doença do SNC | 0,92 (0,45-1,87) | 0,82 | | |
| Diabetes mellitus | 1,50 (0,74-3,06) | 0,26 | | |
| Neoplasia sólida | 2,40 (1,18-4,88) | 0,02 | | |
| Trauma | 0,05 (0,00-84,90) | 0,43 | | |
| Índice de Charlson | 1,44 (1,08-1,94) | 0,02 | 1,60 (1,13-2,25) | 0,007 |
| <i>Dados da internação</i> | | | | |
| Duração da internação | 1,00 (0,99-1,01) | 0,55 | | |
| Cirurgia | 1,25 (0,67-2,33) | 0,48 | | |
| Ventilação mecânica | 1,62 (0,88-2,98) | 0,12 | | |
| Cateter venoso central | 1,31 (0,70-2,44) | 0,40 | | |
| Sonda vesical de demora | 1,90 (0,58-2,02) | 0,79 | | |
| Nasoenteral tube | 1,67 (0,80-3,50) | 0,17 | | |
| Drenos | 1,44 (0,78-2,64) | 0,24 | | |
| Úlcera de pressão | 2,29 (0,55-9,58) | 0,26 | | |

Nota. Resultados significantes são mostrados em negrito.

HR, Hazzard Ratio; IC, Intervalo de Confiança; IRAS, Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde; SNC, Sistema Nervoso Central.

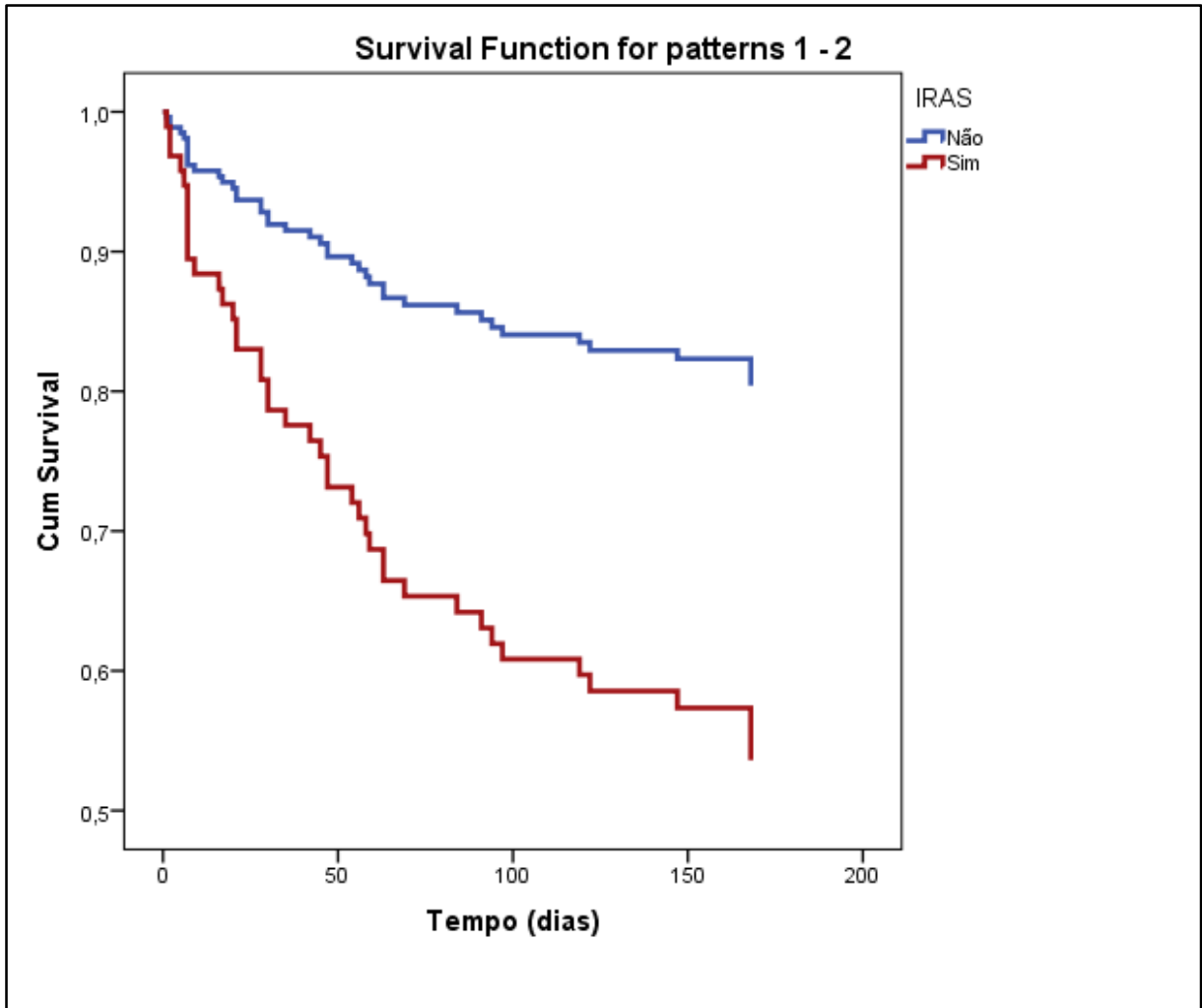


Figura 2. Gráfico tempo-evento (Regressão de Cox) para reinternação (Tipo=1-sobrevida)

Outro dado analisado foi o retorno ao trabalho ou às atividades usuais. No tempo total do seguimento, 73,2% dos sujeitos com IRAS retornaram a suas atividades, contra 90,9% dos não expostos ($p=0,003$). Os preditores de retorno ao trabalho/atividades são mostrados na **Tabela 2**. Como se pode ver na **Figura 3**, a história de IRAS foi associada a volta mais tardia.

Tabela 2. Resultado de análise uni e multivariada (modelos de Regressão de Cox) para retorno ao trabalho/atividades usuais.

| Fatores de risco | Univariada | | Multivariada | |
|----------------------------|-------------------------|------------------|-------------------------|------------------|
| | HR (IC95%) | p | HR (IC95%) | P |
| IRAS | 0,31 (0,21-0,46) | <0,001 | 0,30 (0,19-0,57) | <0,001 |
| Dados demográficos | | | | |
| Sexo feminino | 1,32 (0,95-1,85) | 0,10 | | |
| Idade (anos) | 1,00 (0,99-1,01) | 0,99 | | |
| Comorbidades | | | | |
| Doença Cardíaca | 1,01 (0,71-1,43) | 0,96 | | |
| Doença Pulmonar | 1,83 (0,93-3,61) | 0,08 | | |
| Doença Renal | 0,90 (0,69-1,78) | 0,67 | | |
| Doença Hepática | 1,28 (0,65-2,51) | 0,48 | | |
| Doença do SNC | 0,85 (0,57-1,27) | 0,42 | | |
| Diabetes mellitus | 1,10 (0,72-1,68) | 0,65 | | |
| Neoplasia sólida | 0,87 (0,51-1,46) | 0,59 | | |
| Trauma | 0,87 (0,35-2,11) | 0,75 | | |
| Índice de Charlson | 0,97 (0,80-1,91) | 0,75 | | |
| Dados da internação | | | | |
| Duração da internação | 0,98 (0,97-0,99) | <0,001 | | |
| Cirurgia | 0,67 (0,48-0,94) | 0,02 | 1,83 (1,16-2,90) | 0,01 |
| Ventilação mecânica | 0,50 (0,35-0,72) | <0,001 | 0,53 (0,33-0,85) | 0,009 |
| Cateter venoso central | 0,63 (0,45-0,90) | 0,01 | | |
| Sonda vesical de demora | 0,66 (0,47-0,93) | 0,02 | | |
| Nasoenteral tube | 0,59 (0,38-0,93) | 0,02 | | |
| Drenos | 0,65 (0,46-0,92) | 0,01 | | |
| Úlcera de pressão | 0,35 (0,09-1,43) | 0,14 | | |

Nota. Resultados significantes são mostrados em negrito.

HR, Hazzard Ratio; IC, Intervalo de Confiança; IRAS, Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde; SNC, Sistema Nervoso Central.

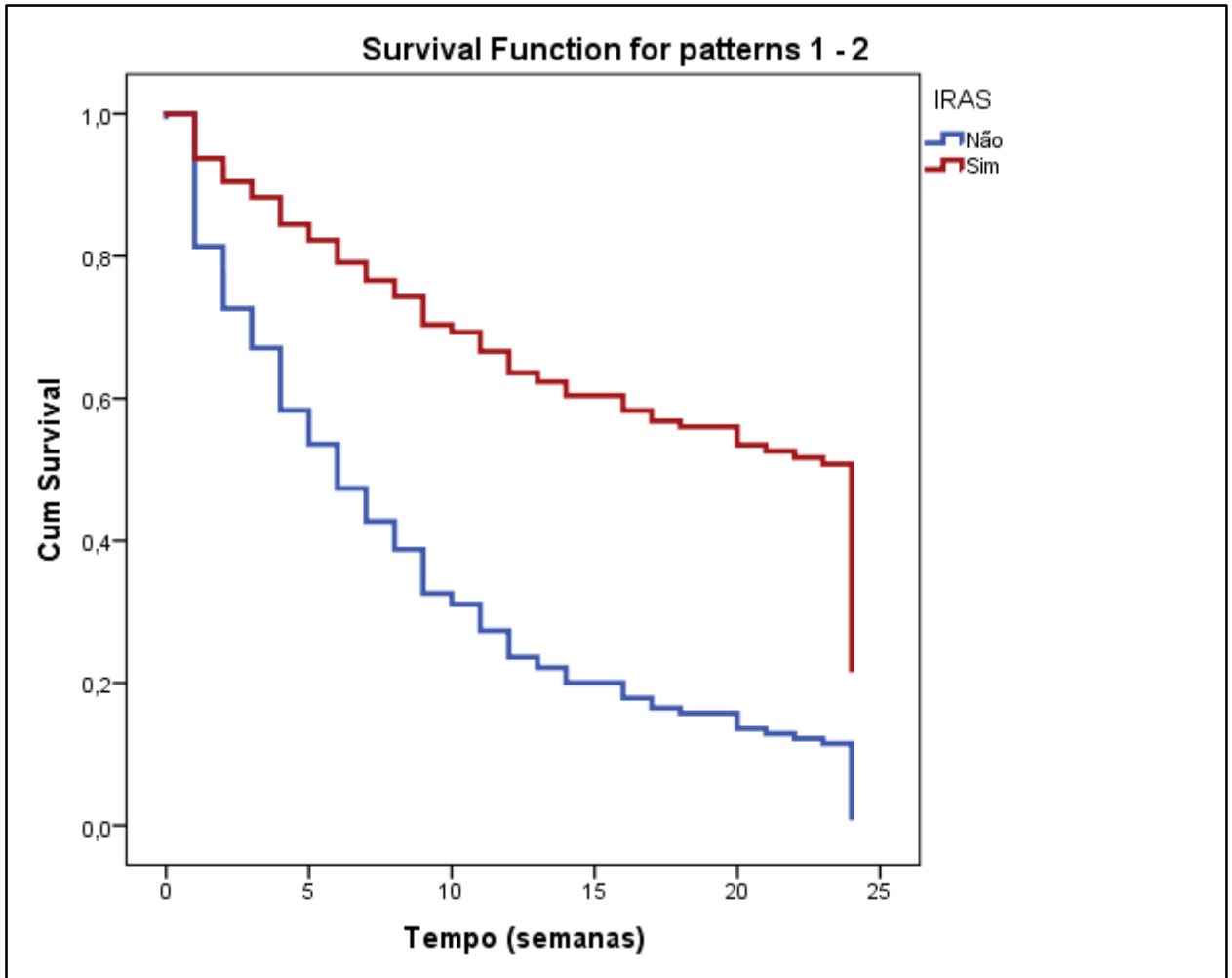


Figura 3. Gráfico tempo-evento (Regressão de Cox) para retorno ao trabalho/atividades usuais.

Outras diferenças importantes foram observadas. O número de retornos médicos (**Figura 4**) durante o seguimento foi maior no grupo de IRAS, (mediana 6, quartis 2 e 10) quando comparado ao grupo sem IRAS (mediana 3, quartis 2 e 5), com diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$). Quanto ao número de medicamentos prescritos no momento da alta (**Figura 5**), a mediana foi 5 (quartis, 4 e 8) para sujeitos com IRAS e 4 (quartis, 2 e 6) para sujeitos sem IRAS, com $p = 0,02$.

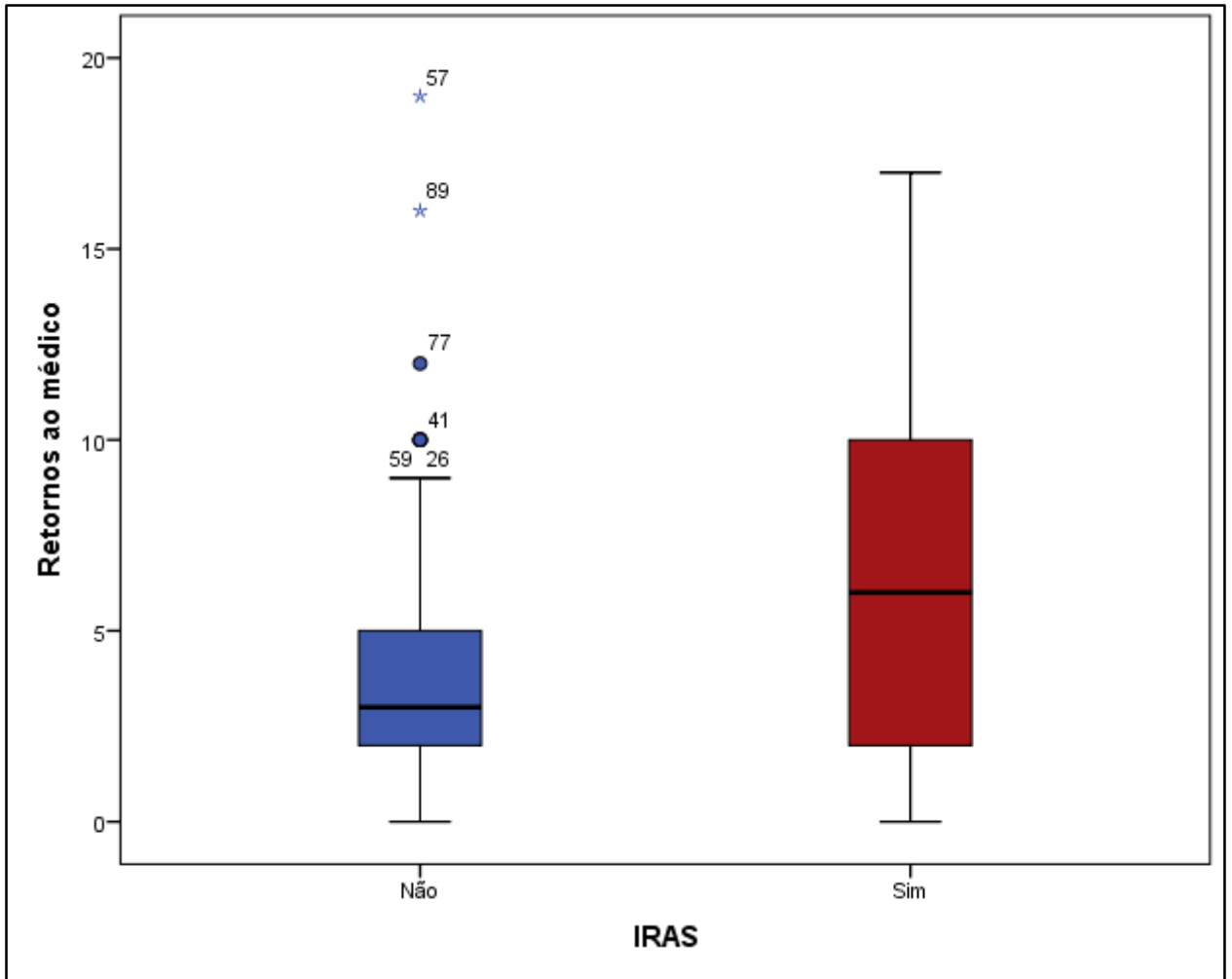


Figura 4. Boxplot mostrando distribuição do número de retornos médicos durante o seguimento para os dois grupos do estudo.

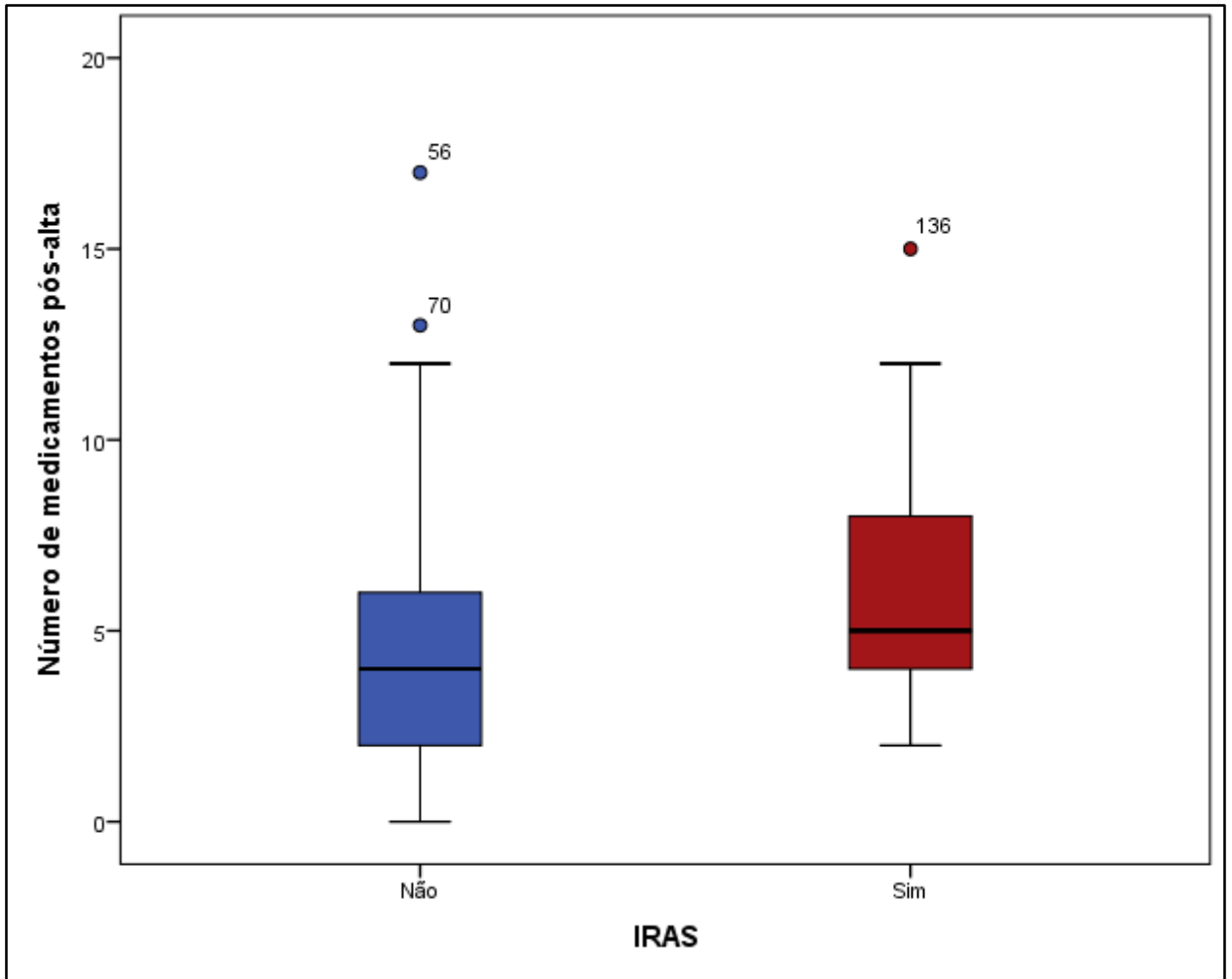


Figura 4. Boxplot mostrando distribuição do número de medicamentos prescritos por ocasião da alta para os dois grupos do estudo.

Outra diferença significativa foi observada com relação a necessidade de cuidados. Em 20,0% dos expostos às IRAS, houve relato de um familiar ter se afastado do trabalho para atuar como cuidador, contra apenas um (0,9%) do grupo não exposto ($p < 0,001$).

DISCUSSÃO

As IRAS são importante causa de morbidade e mortalidade.⁸⁰ O recente envolvimento da OMS nas iniciativas de prevenção e controle de infecção em serviços de saúde demonstra o reconhecimento desse fato.^{26,27} No entanto, o envolvimento das autoridades em saúde pública em ações programáticas para reduzir incidência e impacto de IRAS ainda varia de forma importante entre os países.^{81,82} Mesmo no Brasil, há considerável variação entre os Estados.^{83,84} Note-se porém a carga potencial de assistência decorrente de atendimentos a egressos hospitalares com IRAS (seja na atenção primária ou em ambulatórios de referência) e de reinternações. Pode-se facilmente inferir que esse agravo requer maior atenção do Ministério da Saúde, ANVISA e Secretarias Estaduais de Saúde.

Em nossos resultados, esse quadro mostrou-se evidente. Em primeiro lugar, evidencia-se a grande frequência com que esses pacientes reinternaram em um período de seguimento de aproximadamente seis meses, que se aproxima dos 40%. Esse é um dado relevante se notarmos um aspecto: nosso estudo não incluiu os pacientes com IRAS mais graves, que foram a óbito durante a internação (não se tornando, portanto, egressos). Ou seja: mesmo os quadros supostamente mais "leves" de IRAS, aqueles que tiveram sua infecção tratada e receberam alta, apresentaram maior propensão a reinternar. Outro fator que se associou a reinternação foi o Score de Charlson – indicador da carga de comorbidades. Neste caso, não há surpresas:

pacientes com maior número de comorbidades tendem a necessitar maiores cuidados médicos.

Um pequeno número de estudos abordou o impacto das IRAS sobre reinternações. Sreeramoiou et al identificaram as IRAS como uma causa direta de reinternação⁸⁵, enquanto Emerson et al (estudando retrospectivamente uma coorte de milhares de pacientes) relataram que pessoas com antecedente de infecções causadas por MRSA, VRE e *Clostridium difficile* tinham maior probabilidade de ser reinternadas.⁸⁶ Schor et al 2013, relataram que pacientes que receberam alta após tratar pneumonias nosocomiais tinham 7,5 vezes mais chance de necessitarem nova internação quando comparados com aqueles que trataram pneumonias adquiridas na comunidade.⁸⁷ Por fim, Gohil et al 2015, identificaram maiores taxas de reinternações associadas a IRAS em hospitais atendendo populações com maior carga de comorbidades e piores indicadores sócio-econômicos.⁸⁸

Outro desfecho de especial interesse para nosso estudo foi o retorno ao trabalho ou às atividades usuais (para aqueles que não trabalhavam). Esse desfecho é um indicador indireto de autonomia e de sequelas com efeito de médio/longo prazo. Neste caso, mais uma vez constatou-se o impacto das IRAS, retardando a volta ao trabalho. Embora, no final, mesmo neste grupo cerca de 75% dos sujeitos tenham reassumido suas atividades usuais, esse número foi bem inferior aos quase 90% observados no grupo controle. Algumas comorbidades específicas (doença cardíaca, hepática ou do sistema nervoso central) também se associaram a retorno tardio ao trabalho/atividades. Esse achado tem evidente coerência, mas constatamos

que mesmo o ajuste para essas variáveis não reduziu o impacto das IRAS sobre o desfecho.

A maior necessidade de consultas médicas entre os expostos é um achado importante, que constata o impacto que as IRAS podem ter sobre a carga de trabalho assistencial no Serviço Único de Saúde. Embora nosso estudo não tenha se debruçado sobre o impacto em diferentes níveis de atenção (primária, secundária, terciária), o que percebemos em nosso estudo é que essa carga se distribui sobre todos eles. É interessante frisar que existem estudos prévios de impacto das IRAS sobre serviços de saúde, mas estes geralmente focam em aspectos econômicos, e via de regra enfocam apenas os custos durante o período de internação.^{89,90}

Complementar a esse achado temos o número de medicações prescritas por ocasião da alta. Este foi, como vimos, significativamente superior no grupo das IRAS, quando comparado ao grupo sem IRAS. Percebe-se que esse grupo necessita não somente de antimicrobianos, mas de uma série de outros grupos de medicamentos utilizados para tratar “sequelas” de sua infecção.

Também é digno de nota o fato de que um em cada cinco sujeitos do grupo de IRAS tiveram um familiar que se afastou do trabalho para atuar como cuidador. Isso demonstra de forma importante dois aspectos. O primeiro é a dependência desenvolvida por esses pacientes. O segundo é o impacto social indireto, que pode trazer sequelas como desemprego e queda de renda em núcleos familiares com um membro acometido por IRAS. Esse é um aspecto que requer estudos futuros.

Nosso estudo apresenta algumas limitações. Em primeiro lugar, acompanhamos um número relativamente pequeno de sujeitos, e por tempo também não muito longo. Esse fato se deveu a aspectos operacionais da pesquisa, e à sua natureza de projeto de mestrado, que não era compatível com seguimento prolongado de coortes. Outra limitação foi a realização da maior parte do seguimento por meio de ligações telefônicas. A visita domiciliar se mostrou bastante difícil (por questões relacionadas principalmente à disponibilidade dos sujeitos para receber em casa a pesquisadora). Isso dificultou a realização de algumas avaliações, como o índice de Karnofsky ou a qualidade de vida acessada pelo questionário SF-36. Por fim, focamos em um número pequeno de variáveis, e há muito a ser explorado nessa coorte de egresso. Pretendemos continuar a segui-la com avaliações mais refinadas no doutorado.

Por outro lado, esse estudo também tem seus méritos. É, até onde sabemos, o único que realizou seguimento prospectivo e sistematizado de egressos hospitalares com IRAS, e demonstrou resultados que – embora esperados e coerentes com estado atual do conhecimento – ainda não tinham sido seguramente comprovados.

Resumidamente, ficou demonstrado que as IRAS continuam a exercer um impacto negativo sobre pacientes acometidos mesmo depois da alta hospitalar. Esse é um argumento que reforça a necessidade e conveniência de instituir medidas de prevenção e controle.

CONCLUSÃO

- As IRAS estão associadas a reinternação, que ocorreu com maior frequência e mais precocemente no grupo dos expostos em comparação com o grupo não exposto.
- Outro fator associado a reinternações precoces foi a carga de comorbidades, medida pelo índice de Charlson.
- O grupo de pacientes egressos com antecedente de IRAS levou mais tempo para retornar ao trabalho ou às atividades usuais.
- Houve maior necessidade de retornos médicos e maior número de medicamentos prescritos na ocasião da alta para o grupo de sujeitos com IRAS, em comparação com o grupo não exposto.
- Para 20% dos sujeitos com IRAS houve a necessidade de que um familiar se afastasse do trabalho para atuar como cuidador. Isso foi observado em apenas um sujeito do grupo de comparação.
- Conclui-se que as IRAS continuam a exercer impacto sobre a saúde e autonomia dos pacientes, mesmo após a alta hospitalar.

REFERÊNCIAS

1. Padoveze MC, Fortaleza CM. Healthcare-associated infections: challenges to public health in Brazil. *Rev Saude Publica*. 2014;48:995-1001.
2. Barreto ML, Teixeira MG, Bastos FI, Ximenes RA, Barata RB, Rodrigues LC. Successes and failures in the control of infectious diseases in Brazil: social and environmental context, policies, interventions, and research needs. *Lancet*. 2011;377:1877-89.
3. Calfee DP. Crisis in hospital-acquired, healthcare-associated infections. *Annu Rev Med*. 2012;63:359-71.
4. Pittet D, Allegranzi B, Storr J, Bagheri Nejad S, Dziekan G, Leotsakos A, Donaldson L. Infection control as a major World Health Organization priority for developing countries. *J Hosp Infect*. 2008;68:285-92.
5. Hamurabi. Hammurabi's code of laws (1780 B.C.), Transl by L. W. King. In: Fordham University. Ancient History Sourcebook. Online [URL: <http://www.fordham.edu/halsall/ancient/hamcode.asp#text>], consultado em 12.07.2015.
6. Hippocrates. Of the epidemics (transl. Francis Adams). In: Maynard Hutchins (Editor). Great books of the western world, by Encyclopaedia Britannica. Chicago (University of Chicago Press), 1952: 44-63. [original, circa 400 a.C.]
7. Foucault M. O nascimento do hospital. In: Foucault M. *Microfísica do poder*. 25a. Ed. São Paulo: Graal, 2012: 170-89.

8. Henderson J, Horden P, Pastore A (editors). *The impact of hospitals (300-2000)*. Bern, Switzerland (Peter Lang AG, International Academic Publishers), 2007.
9. González MAS. *Historia de la medicina y de las humanidades médicas*. 2a. Ed. Barcelona: Elsevier España, 2012 [Kobo edition].
10. Risse GB. *Mending bodies, saving souls: a history of hospitals*. Oxford NY: Oxford University Press, 1999
11. Karamanou M, Panayiotakopoulos G, Tsoucalas G, Kousoulis AA, Androutsos G. From miasmas to germs: a historical approach to theories of infectious disease transmission. *Infez Med* 2012;20:58-62.
12. Simpson JY. *Hospitalism: its effect on the results of surgical operations*. Edinburg: Oliver and Boyd, 1869 [original digitalizado por Google Books].
13. Latour B. *The pasteurization of France* (Transl. Alan Sheridan & John Law). Cambridge MA: Harvard University Press, 1988.
14. Dubos R. *Pasteur and modern Science*. Washington DC: American Society for Microbiology Press, 1998.
15. Larson E. A retrospective on infection control. Part one: Nineteenth century: connumed by the fire. *Am J Infect Control* 1997;25:236-41.
16. Larson E. A retrospective on infection control. Part two: Twentieth century – the flame burns. *Am J Infect Control* 1997;25:340-9.
17. Winkelstein W Jr. Florence Nightingale: founder of modern nursing and hospital epidemiology. *Epidemiology*. 2009;20:311.
18. Carter KC. Ignaz Smmelweis, Carl Mayrhofer and the rise of germ theory. *Med Hist* 1985;33-53.

19. Susser M, Stein E. Eras in epidemiology: the evolution of ideas. Oxford NY: Oxford university press , 2009.[Kindle edition]
20. Lister J. On the antiseptic principle in the practice of surgery. Br Med J. 1867; 2: 246.
21. Puri N, Puru V, Dellinger RP. History of technology in the intensive care unit. Crit Care Clin 2009;25:185-200.
22. Alanis AJ. Resistance to antibiotics: are we in the post-antibiotic era? Arch Med Res. 2005; 36: 697-705.
23. Jarvis WR. Infection control and changing health-care delivery systems. Emerg Infect Dis. 2001;7:170-3
24. Uchida M, Pogorzelska-Maziarz M, Smith PW, Larson E. Infection prevention in long-term care: a systematic review of randomized and nonrandomized trials. J Am Geriatr Soc. 2013;61:602-14.
25. Padoveze MC, Figueiredo RM. O papel da Atenção Primária na prevenção de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde. Rev Esc Enferm USP. 2014;48:1137-44.
26. Pittet D, Allegranzi B, Storr J, Donaldson L. 'Clean Care is Safer Care': the Global Patient Safety Challenge 2005-2006. Int J Infect Dis. 2006;10:419-24.
27. Allegranzi B, Bagheri Nejad S, Combescure C, Graafmans W, Attar H, Donaldson L, Pittet D. Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. Lancet. 2011;377:228-41.
28. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guidelines for Prevention of Surgical Site Infection, 1999. Centers for Disease Control and

Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control*. 1999;27:97-132.

29. Junker T, Mujagic E, Hoffmann H, Rosenthal R, Misteli H, Zwahlen M, Oertli D, Tschudin-Sutter S, Widmer AF, Marti WR, Weber WP. Prevention and control of surgical site infections: review of the Basel Cohort Study. *Swiss Med Wkly*. 2012;142:w13616.

30. Anderson DJ, Kaye KS, Classen D, Arias KM, Podgorny K, Burstin H, Calfee DP, Coffin SE, Dubberke ER, Fraser V, Gerding DN, Griffin FA, Gross P, Klompas M, Lo E, Marschall J, Mermel LA, Nicolle L, Pegues DA, Perl TM, Saint S, Salgado CD, Weinstein RA, Wise R, Yokoe DS. Strategies to prevent surgical site infections in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29(Suppl 1):S51-61.

31. Barbier F, Andremont A, Wolff M, Bouadma L. Hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: recent advances in epidemiology and management. *Curr Opin Pulm Med*. 2013;19:216-28.

32. Kollef MH. Ventilator-associated complications, including infection-related complications: the way forward. *Crit Care Clin*. 2013;29:33-50.

33. Bouadma L, Wolff M, Lucet JC. Ventilator-associated pneumonia and its prevention. *Curr Opin Infect Dis*. 2012;25:395-404.

34. Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RH, Bergmans DC, Camus C, Bauer TT, Hanisch EW, Klarin B, Koeman M, Krueger WA, Lacherade JC, Lorente L, Memish ZA, Morrow LE, Nardi G, van Nieuwenhoven CA, O'Keefe GE, Nakos G, Scannapieco FA, Seguin P, Staudinger T, Topeli A, Ferrer M, Bonten MJ. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis

of individual patient data from randomized prevention studies. *Lancet Infect Dis.* 2013 [Epub ahead of print: Apr 24. doi:pii: S1473-3099(13)70081-1]

35.Grgurich PE, Hudcova J, Lei Y, Sarwar A, Craven DE. Management and prevention of ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant pathogens. *Expert Rev Respir Med.* 2012;6:533-55.

36.Sopena N, Sabrià M, The Neunos 2000 Study Group. Multicenter study of hospital-acquired pneumonia in non-ICU patients. *Chest* 2005; 127: 213-19.

37.Barreiro-Lopez B, Tricas JM, Mauri E, Quintana S, Garau J. Factores de riesgo y pronósticos de la neumonía nosocomial en los pacientes no ingresados en unidades de cuidados intensivos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005; 23: 519-24.

38.Ugas MA, Cho H, Trilling GM, Tahir Z, Raja HF, Ramadan S, Jerjes W, Giannoudis PV. Central and peripheral venous lines-associated blood stream infections in the critically ill surgical patients. *Ann Surg Innov Res.* 2012 ;6:8.

39.Goto M, Al-Hasan MN. Overall burden of bloodstream infection and nosocomial bloodstream infection in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19:501-9.

40.Miller SE, Maragakis LL. Central line-associated bloodstream infection prevention. *Curr Opin Infect Dis.* 2012;25:412-22.

41.Tambyah PA, Oon J. Catheter-associated urinary tract infection. *Curr Opin Infect Dis.* 2012;25:365-70.

42.Monaghan SF, Heffernan DS, Thakkar RK, Reinert SE, Machan JT, Connolly MD, Gregg SC, Kozloff MS, Adams CA Jr, Cioffi WG. The development of a

urinary tract infection is associated with increased mortality in trauma patients. *J Trauma*. 2011;71:1569-74.

43.Chenoweth C, Saint S. Preventing catheter-associated urinary tract infections in the intensive care unit. *Crit Care Clin*. 2013;29:19-32.

44.Stott DJ, Kerr G, Carman WF. Nosocomial transmission of influenza. *Occup Med* 2002; 52: 249-53.

45.Harris TG, Sullivan Meissner J, Proops D. Delay in diagnosis leading to nosocomial transmission of tuberculosis at a New York City health care facility. *Am J Infect Control*. 2013;41:155-60.

46.Falagas ME, Bliziotis IA. Pandrug-resistant Gram-negative bacteria: the dawn of the post-antibiotic era? *Int J Antimicrob Agents*. 2007;29:630-6.

47.Pratt R. Preparation for a post antibiotic era must start now. *Nurs Times*. 2010;106:26.

48.Hawkey PM, Jones AM. The changing epidemiology of resistance. *J Antimicrob Chemother*. 2009;64 (Suppl 1):i3-10.

49.Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, Scheld M, Spellberg B, Bartlett J.Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America.*Clin Infect Dis*. 2009;48:1-12.

50.Pendleton JN, Gorman SP, Gilmore BF. Clinical relevance of the ESKAPE pathogens. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013;11:297-308.

51. Calfee DP.Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci, and other Gram-positives in healthcare. *Curr Opin Infect Dis*. 2012;25:385-94.

52. Witte W. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: what do we need to know? *Clin Microbiol Infect*. 2009;15(Suppl 7):17-25.
53. Loomba PS, Taneja J, Mishra B. Methicillin and Vancomycin Resistant *S. aureus* in Hospitalized Patients. *J Glob Infect Dis*. 2010;2:275-83.
54. McCann MT, Gilmore BF, Gorman SP. *Staphylococcus epidermidis* device-related infections: pathogenesis and clinical management. *J Pharm Pharmacol*. 2008;60:1551-71.
55. Arias CA, Murray BE. The rise of the *Enterococcus*: beyond vancomycin resistance. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10:266-78.
56. Palazzo IC, Pitondo-Silva A, Levy CE, da Costa Darini AL. Changes in vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* causing outbreaks in Brazil. *J Hosp Infect*. 2011;79:70-4.
57. Gales AC, Castanheira M, Jones RN, Sader HS. Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008-2010). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012;73:354-60.
58. Kerr KG, Snelling AM. *Pseudomonas aeruginosa*: a formidable and ever-present adversary. *J Hosp Infect*. 2009;73:338-44.
59. Howard A, O'Donoghue M, Feeney A, Sleator RD. *Acinetobacter baumannii*: an emerging opportunistic pathogen. *Virulence*. 2012;3:243-50.
60. Bissett L. ESBL-producing *Enterobacteriaceae*: controlling the spread of infection. *Br J Nurs*. 2007;16:644-7.

61. Cantón R, Akóva M, Carmeli Y, Giske CG, Glupczynski Y, Gniadkowski M, Livermore DM, Miriagou V, Naas T, Rossolini GM, Samuelsen Ø, Seifert H, Woodford N, Nordmann P; European Network on Carbapenemases. Rapid evolution and spread of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Europe. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:413-31.
62. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Notes from the field: hospital outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* producing New Delhi metallo-beta-lactamase--Denver, Colorado, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013;62:108.
63. Livermore D. Bacterial Resistance: Origins, Epidemiology, and Impact. *Clin Infect Dis*. 2003; 36(Supplement 1): S11-S23
64. Prade SS, Oliveira ST, Rodriguez R, Nunes FA, Netto EM, Pereira M. Estudo brasileiro da magnitude das infecções hospitalares em hospital terciário. *Rev Cont Inf Hosp* 1995; 2:11-24.
65. Padoveze MC, Assis DB, Freire MP, Madalosso G, Ferreira SA, Valente MG, Fortaleza CM. Surveillance Programme for Healthcare Associated Infections in the State of São Paulo, Brazil. Implementation and the first three years' results. *J Hosp Infect* 2010; 76: 311-15.
66. Toledo PVM, Arend LN, Pilonetto M, Costa Oliveira JC, Luhm KR and Working Group in Healthcare Associated Infections (WGHA). Surveillance programme for multidrug-resistant bacteria in healthcare-associated infections: an urban perspective in South Brazil. *J Hosp Infect* 2012; 80: 351-53.

67. Januel JM, Harbarth S, Allard R, Voirin N, Lepape A, Allaouchiche B, Guerin C, Lehot JJ, Robert MO, Fournier G, Jacques D, Chassard D, Gueugniaud PY, Artru F, Petit P, Robert D, Mohammedi I, Girard R, Cêtre JC, Nicolle MC, Grando J, Fabry J, Vanhems P. Estimating attributable mortality due to nosocomial infections acquired in intensive care units. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010; 31: 388-94.
68. Monge Jodra V, Sainz de Los Terreros Soler L, Diaz-Agero Perez C, Saa Requejo CM, Plana Farras N. Excess length of stay attributable to surgical site infection following hip replacement: a nested case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006; 27: 1299-303.
69. Pittet D, Tarara D, Wenzel RP. Nosocomial blood stream infection in critically ill patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *J Am Med Assoc.* 1994; 271: 1598–1601.
70. Umscheid CA, Mitchell MD, Doshi JA, Agarwal R, Williams K, Brennan PJ. Estimating the proportion of healthcare-associated infections that are reasonably preventable and the related mortality and costs. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2011; 32: 101-14.
71. Yalcin AN. Socioeconomic burden of nosocomial infections. *Indian J Med Sci.* 2003; 57: 450-6.
72. Harbarth S, Sax H, Gastmeier P. The preventable proportion of nosocomial infections: an overview of published reports. *J Hosp Infect.* 2003; 54: 258-66.

73. Emerson CB, Eyzaguirre LM, Albrecht JS, Comer AC, Harris AD, Furuno JP. Healthcare-associated infection and hospital readmission. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33:539-44.
74. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria 2.616 de 12 de maio de 1998.
75. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control.* 2008;36:309-32.
76. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40:373-83.
77. Péus D, Newcomb N, Hofer S. Appraisal of the Karnofsky Performance Status and proposal of a simple algorithmic system for its evaluation. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2013;13:72.
78. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do Questionário Genérico de Avaliação de Qualidade de Vida SF-35 (Brasil SF-36). *Rev Bras Reumatol* 1999; 39: 143-50.
79. Kleinbaum DG, Kupper LL, Nizam A, Muller KE. *Applied regression analysis and other multivariable methods.* Belmont, CA: Thomson, 2008.
80. Al-Tawfiq JA, Tambyah PA. Healthcare associated infections (HAI) perspectives. *J Infect Public Health.* 2014;7:339-44.
81. Nogueira Junior C, Mello DS, Padoveze MC, Boszczowski I, Levin AS, Lacerda RA. Characterization of epidemiological surveillance systems for healthcare-associated infections (HAI) in the world and challenges for Brazil. *Cad Saude Publica.* 2014;30:11-20.

82. Padoveze MC, Melo S, Bishop S, Poveda VB, Fortaleza CMCB. Public policies on healthcare-associated infections: a Brazil and UK case study. *Rev Saude Publica*;51:119.
83. Padoveze MC, Fortaleza CM. Healthcare-associated infections: challenges to public health in Brazil. *Rev Saude Publica*. 2014;48:995-1001.
84. Junior CN, Padoveze MC, Lacerda RA. Governmental surveillance system of healthcare-associated infection in Brazil. *Rev Esc Enferm USP*. 2014;48:656-61.
85. Sreeramoju P, Montie B, Ramirez AM, Ayeni A. Healthcare-associated infection: a significant cause of hospital readmission. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31:1195-7.
86. Emerson CB, Eyzaguirre LM, Albrecht JS, Comer AC, Harris AD, Furuno JP. Healthcare-associated infection and hospital readmission. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33:539-44.
87. Shorr AF, Zilberberg MD, Reichley R, et al. Readmission following hospitalization for pneumonia: the impact of pneumonia type and its implication for hospitals. *Clin Infect Dis*. 2013;57:362-7.
88. Gohil SK, Datta R, Cao C, et al. Impact of Hospital Population Case-Mix, Including Poverty, on Hospital All-Cause and Infection-Related 30-Day Readmission Rates. *Clin Infect Dis*. 2015;61:1235-43.
89. Nelson RE, Jones M, Liu CF, et al. The impact of healthcare-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections on post-discharge healthcare costs and utilization. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015;36:534-42.

90.CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. The Direct medical costs of Healthcare-Associated Infections in U.S. Hospitals and the Benefits of Prevention. CDC: Atlanta, GA, 2009.

APÊNDICE 1: Aprovação pelo Comitê de Ética

04/07/2018

Plataforma Brasil

Saúde



Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza - Pesquisador | V3.2

Cadastros

Sua sessão expira em: 39min 41

DETALHAR PROJETO DE PESQUISA

DADOS DA VERSÃO DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação do impacto das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde em pacientes egressos do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu.
Pesquisador Responsável: Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza
Área Temática:
Versão: 2
CAAE: 24701513.2.0000.5411
Submetido em: 02/05/2016
Instituição Proponente: Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP
Situação da Versão do Projeto: Aprovado
Localização atual da Versão do Projeto: Pesquisador Responsável
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio



Comprovante de Recepção: PB_COMPROVANTE_RECEPCAO_709391

DOCUMENTOS DO PROJETO DE PESQUISA

- Versão Atual Aprovada (E1) - Versão 2
 - Emenda (E1) - Versão 2
 - Documentos do Projeto
 - Comprovante de Recepção - Submissão
 - Declaração de Instituição e Infraestrutura
 - Folha de Rosto - Submissão 1
 - Informações Básicas do Projeto - Submissão
 - Outros - Submissão 1
 - Projeto Detalhado / Brochura Investigação
 - TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa
 - Apreciação 1 - UNESP - Faculdade de Medicina de Botucatu
 - Projeto Completo

| Tipo de Documento | Situação | Arquivo | Postagem | Ações |
|-------------------|----------|---------|----------|-------|
|-------------------|----------|---------|----------|-------|

LISTA DE APRECIÇÕES DO PROJETO

| Apreciação * | Pesquisador Responsável * | Versão * | Submissão * | Modificação * | Situação * | Exclusiva do Centro Coord. * | Ações |
|--------------|---------------------------------------|----------|-------------|---------------|------------|------------------------------|-------|
| PO | Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza | 1 | | 03/12/2013 | Aprovado | Não | |
| E1 | Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza | 2 | 02/05/2016 | 06/06/2016 | Aprovado | Sim | |

HISTÓRICO DE TRÂMITES

| Apreciação | Data/Hora | Tipo Trâmite | Versão | Perfil | Origem | Destino | Informações |
|------------|---------------------|---------------------------------------|--------|-----------------------|--|--|-------------|
| E1 | 06/06/2016 14:43:15 | Parecer liberado | 2 | Coordenador | UNESP -Faculdade de Medicina de Botucatu | PESQUISADOR | |
| E1 | 06/06/2016 14:42:31 | Parecer do colegiado emitido | 2 | Coordenador | UNESP -Faculdade de Medicina de Botucatu | UNESP -Faculdade de Medicina de Botucatu | |
| E1 | 20/05/2016 16:18:28 | Parecer do relator emitido | 2 | Membro do CEP | UNESP -Faculdade de Medicina de Botucatu | UNESP -Faculdade de Medicina de Botucatu | |
| E1 | 18/05/2016 15:49:20 | Aceitação de Elaboração de Relatoria | 2 | Membro do CEP | UNESP -Faculdade de Medicina de Botucatu | UNESP -Faculdade de Medicina de Botucatu | |
| E1 | 04/05/2016 08:44:32 | Confirmação de Indicação de Relatoria | 2 | Coordenador | UNESP -Faculdade de Medicina de Botucatu | UNESP -Faculdade de Medicina de Botucatu | |
| E1 | 04/05/2016 08:43:32 | Indicação de Relatoria | 2 | Coordenador | UNESP -Faculdade de Medicina de Botucatu | UNESP -Faculdade de Medicina de Botucatu | |
| E1 | 04/05/2016 08:43:03 | Aceitação do PP | 2 | Coordenador | UNESP -Faculdade de Medicina de Botucatu | UNESP -Faculdade de Medicina de Botucatu | |
| E1 | 02/05/2016 15:19:53 | Submetido para avaliação do CEP | 2 | Pesquisador Principal | PESQUISADOR | UNESP -Faculdade de Medicina de Botucatu | |
| PO | 03/12/2013 09:45:59 | Parecer liberado | | | Faculdade de Medicina de Botucatu -UNESP | | |
| PO | 03/12/2013 09:45:40 | Parecer do colegiado emitido | | | Faculdade de Medicina de Botucatu -UNESP | Faculdade de Medicina de Botucatu -UNESP | |

«« « Ocorrência 1 a 10 de 16 registro(s) » »»

LEGENDA:

(*) Apreciação

| | | |
|---|---|---|
| PO = Projeto Original de Centro Coordenador | POp = Projeto Original de Centro Participante | POc = Projeto Original de Centro Coparticipante |
| E = Emenda de Centro Coordenador | Ep = Emenda de Centro Participante | Ec = Emenda de Centro Coparticipante |
| N = Notificação de Centro Coordenador | Np = Notificação de Centro Participante | Nc = Notificação de Centro Coparticipante |

(*) Formação do CAEE

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|---|---|---|---|--------------------|---|---|--|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ano de submissão do Projeto | | | | | | Tipo do centro | | | Código do Comitê que está analisando o projeto | | | | | | | | | | | |
| n | n | n | n | n | n | a | a | . | d | v | . | t | x | x | x | . | l | l | l | l |
| Sequencial para todos os Projetos submetidos para apreciação | | | | | | Dígito verificador | | Sequencial, quando estudo possui Centro(s) Participante(s) e/ou Coparticipante(s) | | | | | | | | | | | | |



Este sistema foi desenvolvido para os navegadores Internet Explorer (versão 7 ou superior), ou Mozilla Firefox (versão 9 ou superior).