

Impacto econômico do tratamento de pacientes infectados com *Klebsiella pneumoniae carbapenemase*

Economic burden of inpatients infected with
Klebsiella pneumoniae carbapenemase

Wendel Mombaque dos Santos¹, Silvia Regina Secoli¹

¹ Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

DOI: 10.31744/einstein_journal/2019GS4444

RESUMO

Objetivo: Estimar os custos médicos diretos da terapia medicamentosa de pacientes com infecção por *carbapenemase* por *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* (KPC) em contexto hospitalar. **Métodos:** Estudo de custo de doença realizado com desenho de coorte prospectiva, com adultos hospitalizados infectados por KPC. A coleta de dados foi realizada usando instrumento composto por dados sociodemográficos, medicamentos clínicos e prescritos. As estimativas dos custos diretos associados a cada tratamento foram derivadas da perspectiva dos pagadores, no caso dos hospitais públicos federais do Brasil, e incluíram apenas custos de medicamentos, os quais basearam-se no preço médio disponível na *Price Database Health* do Brasil. Nenhuma taxa de desconto foi utilizada para o custo dos medicamentos. Os custos foram calculados em dólares norte-americanos (US\$). **Resultados:** Um total de 120 pacientes hospitalizados participou do estudo. O custo total da droga desses pacientes internados foi de US\$ 367,680.85. O grupo antimicrobianos de uso sistêmico foi responsável por 59,5% dos custos totais. O custo direto estimado de forma conservadora, por paciente, foi de aproximadamente US\$ 4,100.00, e cerca de 60% destes se deram durante o período de infecção. **Conclusão:** Os achados deste estudo apontam um risco econômico importante relacionado a KPC, o qual todos os setores de saúde terão que enfrentar. A incidência mundial em elevação destas bactérias representa carga crescente, e a maioria dos sistemas de saúde é incapaz de resolvê-la. Há necessidade imperativa de se desenvolverem protocolos e novos antimicrobianos para o tratamento de KPC, com o objetivo de reorganizar os recursos para aumentar a efetividade dos serviços de saúde.

Descritores: Bactérias Gram-negativas; *Enterobacteriaceae*; *Klebsiella*; *Klebsiella pneumoniae*; Custos e análise de custo; Economia e organizações de saúde; Tratamento farmacológico; Gastos em saúde; Anti-infecciosos

ABSTRACT

Objective: To estimate the direct medical costs of drug therapy of *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* (KPC) infection patients in hospital-based context. **Methods:** A cost-of-illness study conducted with a prospective cohort design with hospitalized adults infected by KPC. Data collection was performed using an instrument composed of sociodemographic data, clinical and prescription medication. Estimates of the direct costs associated to each treatment were derived from the payer's perspective, in the case of federal public hospitals from Brazil, and included only drug costs. These costs were based on the average price available at the Brazilian Price Database Health. No discount rate was used for the cost of drugs. The costs are calculate in American Dollar (US\$). **Results:** A total of 120 inpatients participated of this study. The total drug cost of these inpatients was US\$ 367,680.85. The systemic antimicrobial group was responsible for 59.5% of total costs. The direct drug cost per patients infected by KPC was conservatively estimated at

Como citar este artigo:

Santos WM, Secoli SR. Impacto econômico de pacientes infectados com *Klebsiella pneumoniae carbapenemase*. *einstein* (São Paulo). 2019;17(4):eGS4444. http://dx.doi.org/10.31744/einstein_journal/2019GS4444

Autor correspondente:

Wendel Mombaque dos Santos
Avenida Roraima 1.000, prédio 26, sala 1.302
CEP: 97105-900 – Santa Maria, RS, Brasil
Tel.: (55) 3213-1646
E-mail: wendelmombaque@hotmail.com

Data de submissão:

23/2/2018

Data de aceite:

23/11/2018

Conflitos de interesse:

não há.

Copyright 2019



Esta obra está licenciada sob
uma Licença *Creative Commons*
Atribuição 4.0 Internacional.

nearly US\$ 4,100.00, and about of 60% of costs occurred during the period of infection. **Conclusion:** The findings of our study indicate a thoughtful economic hazard posed by KPC that all healthcare sectors have to face. The increasing worldwide incidence of these bacteria represents a growing burden that most health systems are unable to deal with. There is an imperative need to develop protocols and new antimicrobials to treatment of KPC, aiming to rearrange resources to increase the effectiveness of healthcare services.

Keywords: Gram-negative bacteria; *Enterobacteriaceae*; *Klebsiella*; *Klebsiella pneumoniae*; Costs and cost analysis; Health care economics and organizations; Drug therapy; Health expenditures; Anti-infective agents

INTRODUÇÃO

Klebsiella pneumoniae carbapemase (KPC) é uma bactéria resistente a múltiplas drogas, com alto custo de tratamento e alta taxa de mortalidade.^(1,2) Segundo publicação da Organização Mundial da Saúde (OMS), a *Enterobacteriaceae* resistente a carbapenem têm alta prioridade e requer novos antibióticos, com urgência.⁽³⁾ A incidência de KPC aumentou significativamente nos últimos anos. Em 2001, ela foi responsável por 1% das infecções hospitalares e, em 2008, esse número já chegava a 30%. Há relatos de casos de KPC em outras regiões do mundo, como Europa,^(4,5) Ásia,^(6,7) Austrália⁽⁸⁾ e América do Sul.⁽⁹⁻¹¹⁾

Pacientes com longos períodos de internação, ventilação mecânica, submetidos a transplante de órgãos ou células-tronco, e a tratamentos com agentes antimicrobianos têm maior probabilidade de desenvolverem infecções por KPC.⁽¹²⁾ Tal bactéria está envolvida em infecções extraintestinais, infecções do trato urinário, pneumonia, infecções da corrente sanguínea, infecções do sítio cirúrgico, endocardite e sepse, e a taxa de mortalidade pode ultrapassar 40% em 30 dias.^(4,6)

O carga econômica anual direta e indireta ocasionada por bactérias multirresistentes é de mais de US\$ 45 bilhões.⁽¹³⁾ Anualmente, gastos com produtos farmacêuticos podem chegar a 70% das despesas pessoais com saúde na Índia, 43% no Paquistão e 20% no Brasil.⁽¹³⁾ O alto custo do tratamento e as elevadas taxas de mortalidade relacionadas a KPC tornam esta infecção um problema relevante de saúde.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾

Este estudo tem como objetivo preencher as lacunas na literatura sobre os gastos com infecções por KPC no contexto do Sistema Único de Saúde (SUS), considerando-se o local da infecção, a classe terapêutica utilizada e o período de tratamento. Além disso, objetivamos promover conhecimento com relação aos custos hospitalares para tratamentos de infecção por KPC, de forma a ajudar gestores de serviços hospita-

lares a estimarem o impacto econômico e adotarem medidas com bom custo-benefício para a prevenção de infecções hospitalares.

OBJETIVO

Avaliar e estimar despesas médicas diretas do tratamento medicamentoso de pacientes com infecção por *Klebsiella pneumoniae carbapemase* em contexto hospitalar, e determinar o impacto econômico do período da infecção. Ainda, estimar o custo do tratamento por paciente, de acordo com o local da infecção e a classe terapêutica.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo sobre o custo da doença, com desenho de coorte prospectiva. O estudo foi realizado no Hospital Universitário de Santa Maria, em Santa Maria (RS), entre março de 2016 e dezembro de 2017, e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo, sob protocolo 1.872.201, CAAE: 61406316.7.0000.5392. A pesquisa foi realizada de acordo com as diretrizes da *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR).⁽¹⁷⁾

Os participantes do estudo eram adultos hospitalizados com infecção por KPC adquirida durante a internação e confirmada por testes laboratoriais. Os dados foram coletados por instrumento composto por dados sociodemográficos (sexo, idade, etnia, estado civil e escolaridade), dados clínicos (local da infecção, período de internação, períodos de infecção, reinfeção e motivos para alta) e medicamentos prescritos (drogas por dia, dosagem e via de administração). Os dados foram obtidos nos prontuários médicos dos participantes após a confirmação de KPC pelo antibiograma. A linha do tempo foi considerada até a alta do paciente.

Os medicamentos foram inicialmente classificados pelo sistema de classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) da OMS, que divide as substâncias em diferentes grupos, de acordo com o órgão ou sistema de ação e as propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas. Utilizamos o quinto nível do sistema para identificar as drogas (subgrupo para substância química). Para outras análises, agrupamos os medicamentos de acordo com o primeiro nível (grupo anatômico principal), segundo nível (grupo terapêutico principal), terceiro nível (subgrupo terapêutico/farmacológico) ou quarto nível (subgrupo químico/terapêutico/farmacológico).

O período de infecção foi verificado por antibiograma, para classificar o período de tratamento em antes da infecção, durante a infecção e pós-infecção.

Utilizou-se abordagem padronizada do SUS para a análise dos custos de tratamento. Estimativas dos custos diretos associados de cada tratamento foram obtidas da perspectiva dos pagadores, no caso de hospitais públicos federais, e incluíram apenas custos com medicamentos.

Para o custo com medicamentos, incluímos todas as drogas utilizadas tanto para o tratamento em si como para comorbidades. Custos com medicamentos foram baseados no preço médio disponível no Departamento de Informática do SUS (DATASUS; <http://bips.saude.gov.br/login.jsf>) e, para o estudo, utilizamos os preços de compra para instituições públicas federais durante o período analisado. Não foram utilizados valores de medicamentos com desconto, e os valores considerados foram calculados em dólares americanos (US\$), com a referência de US\$ 1=R\$ 3,20.

O custo diário de cada medicamento foi obtido pela divisão da dose diária prescrita pela dosagem da droga, e o resultado foi multiplicado pelo custo da droga. Para o custo total do tratamento, foi incluída a soma dos dias de internação, conforme a fórmula:

$$\text{custo diário do tratamento} = \frac{\text{dose diária da droga } y}{\text{dosagem da droga } y} \times \text{custo da droga } y$$

A análise descritiva foi realizada para apresentar as drogas prescritas de acordo com a ATC. Para verificar se há diferença no custo total, de acordo com o período de tratamento e local da infecção, utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis. O nível de significância foi estabelecido em 5% e a análise foi realizada com o *software Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 21.0.

RESULTADOS

Participaram do estudo 120 pacientes hospitalizados com infecção por KPC. Desses, 60% (n=72) eram do sexo masculino, com média de idade de 57,45 (desvio padrão 19,46) anos. Pardos e índios representaram 6,7% (n=8), 40,8% eram casados, e 13,9% eram analfabetos (n=16).

O principal sítio da infecção foi intra-abdominal (n=65; 54,2%), seguido por trato urinário (n=24; 20,0%), pneumonia (n=18; 15,0%), pele e tecidos moles (n=6; 5,0%), corrente sanguínea (n=4; 3,3%) e osteoarticulares (n=3; 2,5%). Os pacientes com pneumonia tiveram a maior média de dias de internação (79,6 dias), com um mínimo (mín.) de 14 dias, e máximo (máx.) de 347 dias. Em seguida, ficaram os pacientes com infecções de pele e tecidos moles (média de 74

dias; mín. 52 dias e máx. 105); infecção do trato urinário (média de 65,5 dias; mín. 15 dias e máx. 202 dias), infecções intra-abdominais (média de 56,8 dias; mín. 7 dias e máx. 202 dias), infecções da corrente sanguínea (média de 48,8 dias; mín. 29 dias e máx. 83 dias) e infecção osteoarticulares (média de 30 dias; mín. 21 dias e máx. 52 dias).

No grupo antimicrobiano de uso sistêmico, os medicamentos usados mais frequentemente foram meropenem (n=1.451; 18,2%), vancomicina (n=1.045; 13,1%), ampicacina (n=781; 9,8%), polimixina B (n=631; 7,9%), metronidazol (n=561; 7,0%), piperacilina + tazobactam (n=487, 61%), considerando-se os dias de hospitalização.

Para infecções da corrente sanguínea, os medicamentos mais utilizados foram meropenem (n=71; 20,5%), sulfametoxazol + trimetoprina (n=45; 13,0%), ampicilina (n=28; 8,1%) e ciprofloxacino (n=28; 8,1%). Para infecção intra-abdominal, os medicamentos mais utilizados foram meropenem (n=783; 19%), vancomicina (n=540; 13,1) e ampicacina (n=370; 90%). Para infecção do trato urinário, os medicamentos mais utilizados foram meropenem (n=215; 16,6%), vancomicina (n=147; 11,4%) e ampicacina (n=137; 10,6%). Para infecção osteoarticular, os mais utilizados foram meropenem (n=57; 15,5%), vancomicina (n=41; 11,2%) e ampicacina (n=38; 10,4%). Para infecções de pele e tecidos moles, os mais utilizados foram meropenem (n=74; 20,5%), polimixina B (n=63; 17,5%) e ampicacina (n=58; 16,1%). Para pneumonia, foram meropenem (n=251; 17,1%), polimixina B (n=158; 10,8%) e ampicacina (n=151; 10,3%).

O tempo médio da prescrição inicial de antimicrobianos foi entre 6 e 9 dias, com variação de 2 a 25 dias. Pneumonia apresentou média de 9,4 dias (mín. 2 dias e máx. 24 dias) de prescrição inicial de antimicrobianos, seguida de infecção intra-abdominal (média de 8,8 dias; mín. 3 dias e máx. 25 dias), infecção da pele e partes moles (média de 8,1 dias; mín. 2 dias e máx. 15 dias), infecção do trato urinário (média de 7,4 dias; mín. 2 dias e máx. 15 dias), infecção da circulação sanguínea (média de 7,2 dias; mín. 3 dias e máx. 20 dias) e infecção osteoarticular (média de 6,1 dias; mín. 5, máx. 9).

O custo total dos medicamentos para esses pacientes foi de US\$ 367,680.85. O grupo antimicrobianos de uso sistêmico foi responsável por 59,5% dos custos e o grupo sangue e órgãos hematopoiéticos foi responsável por 19,2%. Considerando o grupo anti-infecciosos de uso sistema, os medicamentos antimicrobianos de uso sistêmico corresponderam a 66,5% do total de custos deste grupo. O agente antibacteriano betalactâmico foi responsável por 47,3% do custo do grupo antimicrobianos de uso sistêmico. Todos os custos eco-

nômicos da terapia medicamentosa estão demonstrados na tabela 1.

Três grupos de medicamentos (antimicrobianos de uso sistêmico, sangue e órgãos hematopoiéticos, e trato digestivo e metabolismo) representaram 85% do custo total dos pacientes, porém apenas 21,4% da soma total dos itens (Tabela 2).

Quatro antimicrobianos (amicacina, meropenem, polimixina B e vancomicina) corresponderam a 48,6% das prescrições desse grupo, enquanto outros antimicrobianos foram prescritos por menos de 5 dias (eritromicina, benzilpenicilina benzatina. A tabela 3 mostra todos os antimicrobianos prescritos, de acordo com o

período de infecção, sendo evidente a variabilidade de prescrições para o tratamento de infecção por KPC.

O custo médio por paciente foi significativamente ($p=0,049$) mais alto durante o período de infecção (US\$ 2,017.40; desvio padrão US\$ 3,497.01), em comparação ao período pré-infecção (US\$ 1,169.98; desvio padrão US\$ 1,863.07) e pós-infecção (US\$ 947.77; desvio padrão US\$ 1,3693.83). Foram observados custos mais elevados durante a fase de infecção. Apenas o grupo terapêutico antimicrobianos de uso sistêmico mostrou diferença significativa de custos durante a hospitalização, pois o período de infecção apresentou custos mais elevados (Tabela 4).

Tabela 1. Custo do tratamento por classe terapêutica

Variável	Período pré-infecção		Período de infecção		Período pós-infecção		Período completo	
	US\$	%	US\$	%	US\$	%	US\$	%
Trato digestivo e metabolismo	7,202.30	3,5	13,233.09	2,8	2,576.36	4,6	23,011.78	6,3
Antimicrobianos de uso sistêmico	51,985.80	25,5	151,762.80	32,2	15,061.22	26,8	218,809.81	59,5
Antibacterianos de uso sistêmico	46,260.50	22,7	86,469.63	18,3	12,694.53	22,6	145,424.64	39,6
Aminoglicosídeos	193.40	0,1	898.14	0,2	167.83	0,3	1,259.41	0,3
Betalactâmicos	26,703.90	13,1	36,059.01	7,6	5,962.98	10,6	68,725.87	18,7
Macrolídeos, lincosamidas e estreptograminas	1,195.00	0,6	743.14	0,2	4.30	<0,1	1,942.47	0,5
Outros antibacterianos								
Glicopeptídeos	7,800.90	3,8	8,757.81	1,9	1,052.20	1,9	17,610.94	4,8
Derivados de imidazol	333.20	0,2	224.33	<0,1	84.40	0,2	641.94	0,2
Derivados de nitrofurano	-	-	1.70	<0,1	-	-	1.70	<0,1
Daptomicina	-	-	6,303.41	1,3	-	-	6,303.41	1,7
Linezolida	4,953.60	2,4	1,955.91	0,4	1,676.49	3,0	8,586.04	2,3
Polimixinas	4,058.80	2,0	15,514.49	3,3	2,972.72	5,3	22,545.97	6,1
Quinolonas	811.00	0,4	642.06	0,1	29.37	0,1	1,482.41	0,4
Sulfonamidas e trimetoprim	210.60	0,1	268.74	0,1	163.43	0,3	642.80	0,2
Tetraciclina	-	-	15,100.88	3,2	580.80	1,0	15,681.68	4,3
Antimicóticos para uso sistêmico	4,105.30	2,0	63,621.60	13,5	2,317.32	4,1	70,044.19	19,1
Antivirais para uso sistêmico	1,571.30	0,8	1,343.18	0,3	49.37	0,1	2,963.84	0,8
Soro imune e imunoglobulinas	48.80	<0,1	328.38	0,1		0,0	377.13	0,1
Antineoplásicos e agentes imunomoduladores	5,256.00	2,6	8,356.57	1,8	107.90	0,2	13,720.47	3,7
Produtos antiparasitários, inseticidas e repelentes	36.50	<0,1	59.73	<0,1	5.75	0,0	102.00	0,0
Sangue e órgãos hematopoiéticos	25,580.20	12,5	37,604.44	8,0	7,509.80	13,4	70,694.39	19,2
Sistema cardiovascular	4,897.30	2,4	7,135.43	1,5	806.90	1,4	12,839.66	3,5
Produtos dermatológicos	178.50	0,1	122.25	<0,1	93.47	0,2	394.26	0,1
Sistema genit urinário e hormônios sexuais	98.60	<0,1	107.39	<0,1	5.81	0,0	211.83	0,1
Sistema músculo-esquelético	542.00	0,3	2,130.31	0,5	365.10	0,7	3,037.43	0,8
Sistema nervoso	4,402.80	2,2	7,426.60	1,6	921.78	1,6	12,751.13	3,5
Sistema respiratório	2,567.90	1,3	2,878.61	0,6	581.22	1,0	6,027.73	1,6
Órgãos dos sentidos	1,373.10	0,7	523.94	0,1		0,0	1,897.06	0,5
Preparações hormonais sistêmicas, exceto hormônios sexuais e insulinas	851.70	0,4	1,025.48	0,2	101.29	0,2	1,978.46	0,5
Diversos	662.80	0,3	1,335.52	0,3	206.53	0,4	2,204.86	0,6
Total	203,881.90		471,934.57		56,098.86		367,680.85	

Tabela 2. Curva ABC conforme grupo *Anatomical Therapeutic Chemical*

Classe	Grupo	Unidades consumidas	Preço médio US\$	Custo total US\$	Pagamento por grupo (%)	Unidades consumidas (%)	Custos acumulados (%)
A	Antimicrobianos de uso sistêmico	31.270	6,99	218.809,81	59,5	7,1	59,5
	Sangue e órgãos hematopoéticos	31.847	2,21	70.694,39	19,2	14,3	78,7
	Trato digestivo e metabolismo	36.054	0,63	23.011,78	6,3	21,4	85,0
B	Antineoplásicos e agentes imunomoduladores	616	22,28	13.720,47	3,7	28,6	88,7
	Sistema cardiovascular	25.251	0,50	12.839,66	3,5	35,7	92,2
	Sistema nervoso	46.747	0,27	12.751,13	3,5	42,9	95,7
C	Sistema respiratório	3.696	1,63	6.027,73	1,6	50,0	97,3
	Sistema músculo-esquelético	916	3,31	3.037,43	0,8	57,1	98,2
	Diversos	1.000	2,20	2.204,86	0,6	64,3	98,8
	Preparações hormonais sistêmicas, exceto hormônios sexuais e insulinas	4.387	0,45	1.978,46	0,5	71,4	99,3
	Órgãos dos sentidos	721	2,63	1.897,06	0,5	78,6	99,8
	Produtos dermatológicos	294	1,34	394,26	0,1	85,7	99,9
	Sistema geniturinário e hormônios sexuais	406	0,52	211,81	<0,1	92,9	99,9
	Produtos antiparasitários, inseticidas e repelentes	338	0,30	102.009,13	<0,1	100,0	100,0

Tabela 3. Dias de tratamento prescrito conforme medicamentos do subgrupo antibacterianos de uso sistêmico

Antimicrobianos	Período pré-infecção n (%)	Período de infecção n (%)	Período pós-infecção n (%)	Período completo n (%)
Amicacina	80 (2,6)	546 (13,8)	93 (13,1)	719 (9,2)
Amoxicilina	99 (3,2)	71 (1,8)	8 (1,1)	178 (2,3)
Ampicilina	28 (0,9)	22 (0,6)	14 (2,0)	64 (0,8)
Ampicilina, associações	87 (2,8)	99 (2,5)	23 (3,2)	209 (2,7)
Azitromicina	30 (1,0)	12 (0,3)	-	42 (0,5)
Penicilina benzatina	1 (0,0)	1 (0,0)	3 (0,4)	5 (0,1)
Cefazolina	75 (2,4)	32 (0,8)	-	107 (1,4)
Cefepima	139 (4,4)	103 (2,6)	103 (14,5)	345 (4,4)
Ceftazidima	13 (0,4)	18 (0,5)	-	31 (0,4)
Ceftriaxona	192 (6,1)	99 (2,5)	14 (2,0)	305 (3,9)
Cefuroxima	4 (0,1)	19 (0,5)	-	23 (0,3)
Ciprofloxacina	74 (2,3)	38 (1,0)	6 (0,8)	118 (1,5)
Clindamicina	168 (5,4)	48 (1,2)	1 (0,1)	217 (2,8)
Daptomicina	-	88 (2,2)	-	88 (1,1)
Ertapenem	-	50 (1,3)	14 (2,0)	64 (0,8)
Eritromicina	-	1 (0,0)	-	1 (0,0)
Gentamicina	7 (3,1)	28 (0,7)	12 (1,7)	137 (1,8)
Imipenem e inibidor enzimático	3 (0,1)	11 (0,3)	-	14 (0,2)
Levofloxacino	54 (1,7)	67 (1,7)	7 (1,0)	128 (1,6)
Linezolida	78 (2,5)	30 (0,8)	21 (3,0)	129 (1,7)
Meropenem	478 (15,2)	843 (21,2)	94 (13,2)	1.415 (18,1)
Metronidazol	265 (8,5)	223 (5,6)	64 (9,0)	552 (7,1)
Nitrofurantoína	-	12 (0,3)	-	12 (0,2)
Oxacilina	86 (2,7)	53 (1,3)	-	139 (1,8)
Piperacilina e inibidor enzimático	298 (9,5)	179 (4,5)	9 (1,3)	486 (6,2)
Polimixina B	117 (3,7)	437 (11,0)	77 (10,8)	631 (8,1)
Sulfametoxazol e trimetoprim	65 (2,1)	144 (3,6)	77 (10,8)	286 (3,7)
Teicoplanin	128 (4,1)	99 (2,5)	-	227 (2,9)
Tigeciclina	-	83 (2,1)	3 (0,4)	86 (1,1)
Tobramicina	13 (0,4)	5 (0,1)	3 (0,4)	21 (0,3)
Vancomicina	463 (14,8)	507 (12,8)	65 (9,1)	1.035 (13,2)
Total	3.135	3.968	711	7.814

Tabela 4. Custo por paciente, conforme período de infecção

	Período pré-infecção	Período de infecção	Período pós-infecção	Valor de p*
Local da infecção				
Corrente sanguínea	1.218,38±1.924,47	9.577,00±16.559,45	794,18±721,77	0,05
Intra-abdominal	997,94±1.510,79	2.462,73±6.363,04	760,23±1.214,01	0,04
Trato urinário	859,39±1.284,94	1.444,68±2.792,39	698,26±860,52	0,04
Osteoarticular	438,03	7.193,37	-	-
Pele e tecidos moles	721,01±959,88	2.415,88±2.166,11	656,93±839,66	0,04
Pneumonia	1.455,96±1.818,38	2.598,74±3.391,02	1.064,52±1.653,66	0,04
Grupo terapêutico				
Trato digestório e metabolismo	70,56±116,05	122,74±192,69	85,69±205,96	0,18
Antimicrobianos de uso sistêmico	457,54±624,07	880,97±1.899,44	116,63±376,16	0,00
Antineoplásicos e agentes imunomoduladores	180,83±930,93	255,15±1.007,86	3,72±13,20	0,20
Produtos antiparasitários, inseticidas e repelentes	0,57±2,90	0,26±0,91	0,20±0,87	0,86
Sangue e órgãos hematopoéticos	222,31±626,98	372,41±1.184,14	250,02±549,21	0,20
Sistema cardiovascular	35,98±71,41	37,47±49,68	26,62±61,81	0,08
Produtos dermatológicos	2,12±9,47	0,38±0,95	3,22±15,13	0,84
Sistema geniturinário e hormônios sexuais	2,66±9,23	0,72±1,85	0,20±0,53	0,22
Sistema músculo-esquelético	10,27±29,15	28,98±122,06	12,50±46,11	0,15
Sistema nervoso	52,16±71,21	45,30±48,16	29,58±40,11	0,11
Sistema respiratório	76,61±348,79	56,04±150,33	20,03±84,76	0,50
Órgãos dos sentidos	6,13±32,51	6,05±28,53	5,64±9,95	0,23
Preparações hormonais sistêmicas, exceto hormônios sexuais, e insulinas	5,64±9,95	5,58±8,78	3,49±6,81	0,48
Diversos	3,11±10,28	7,21±21,27	7,12±20,23	0,96
Gerais	1.169,98±1.863,07	2.017,40±3.497,01	947,77±1.369,83	0,04

Resultados expressos por média±desvio padrão ou média. * Teste de Friedman para amostras relacionadas.

DISCUSSÃO

Nesta coorte prospectiva, foi visto que os pacientes infectados com KPC tiveram custos significativamente mais altos durante o período de infecção, independentemente do local dela. O custo médio durante a internação foi de US\$ 4,135.15 por paciente, dos quais 48,8% foram incorridos durante a infecção, 28,3% antes da infecção e 22,95% após a infecção. Conforme estimado, os custos aumentaram em pelo menos 72% dos casos durante a infecção, em comparação aos outros períodos. Estes resultados são mais significativos do que o impacto da prescrição. Além disso, doses incorretas ou tempo incorreto de tratamento com terapia antimicrobiana podem elevar os custos em até 36%.^(14,15)

Significativa percentagem dos custos totais (59,5%) foi devida a medicamentos antimicrobianos de uso sistêmico durante a internação, mas esse número corresponde a apenas 7,1% das drogas administradas. O custo de antimicrobianos de uso sistêmico durante a infecção representa 41,2% dos custos totais, o que mostra a importância de programas para uso racional de antimicrobianos, com base em análise de custo-efetividade. Tais

programas podem reduzir doses em 26% e despesas com antimicrobianos em 81%, o que representa grande impacto econômico no setor saúde.⁽¹⁸⁾ Além disso, essa intervenção na prescrição de terapias antimicrobianas pode reduzir o espectro de bactérias resistentes a múltiplas drogas.

Ao compararmos os locais de infecção, observamos diferença significativa apenas durante o período de infecção. Infecções da corrente sanguínea apresentaram os custos mais elevados, seguidas de osteoarticulares, por pneumonia, intra-abdominal, de pele e tecidos moles, e do trato urinário. Pacientes com infecção na corrente sanguínea receberam altas doses de antimicrobianos caros, como meropenem, tigeciclina e ciprofloxacino, embora não tiveram a maior média de tempo de tratamento, em comparação a pacientes com infecções em outros locais. A literatura mostra que o tratamento de infecção da corrente sanguínea é mais caro, e o uso de antimicrobianos para o tratamento de infecções por bactérias resistentes a múltiplas drogas pode aumentar tal custo em até 1,6 vez.⁽¹⁹⁻²¹⁾ Além disso, são usadas mais drogas complementares para combater os efeitos clínicos de infecção por KPC.^(22,23)

O tempo médio de prescrição da terapia antimicrobiana inicial foi variou de 2 a 14 dias. Essa diferença em dias de prescrição pode estar relacionada ao uso de segundas ou terceiras opções de antimicrobianos para o tratamento de infecções por KPC. Na maioria dos casos clínicos, a terapia prolongada pode ser benéfica, mas essa duração prolongada de terapia antibiótica está associada a aumento da resistência, efeitos relacionados aos medicamentos, custos elevados e reações adversas as drogas.⁽²⁴⁾ O período de 7 ou 8 dias de terapia antibiótica não aumentou o risco de desfechos clínicos adversos e pode reduzir a emergência de organismos resistentes em comparação a um período de mais de 10 dias.^(25,26)

Até onde sabemos, este foi o primeiro estudo feito da América Latina para medir os custos diretos do tratamento de KPC, além de ser o primeiro do mundo a comparar os custos de diferentes períodos de infecção nessa população. A maioria dos estudos prévios incluiu apenas o custo de terapia antimicrobiana durante o tratamento⁽²⁷⁻²⁹⁾ ou o custo geral de internação mais a terapia medicamentosa.⁽³⁰⁾ Finalmente, nossa análise de microcustos permitiu que controlássemos influências possivelmente confusas em desfechos de estudos de custo e que compreendêssemos melhor o real custo de cada classe de medicamentos.

Enquanto o atual estudo aumenta nosso entendimento sobre a carga econômica da KPC, cabe considerar algumas de suas limitações. Primeiramente, este estudo foi conduzido em apenas um hospital e pode não ser representativo de todos os pacientes brasileiros com infecção por KPC. Em segundo lugar, os valores obtidos no DATASUS podem não ser 100% equivalentes ao custo dos medicamentos em outros hospitais. Além disso, nossa análise não incluiu outras categorias de despesas, como monitoramento sérico dos pacientes, custo de materiais, insumos para preparação e administração de antibióticos, tratamento de reações adversas e tempo adicional de hospitalização devido à presença de doenças infecciosas. Porém, não há estudos de custo disponíveis com coleta de dados primários do SUS que pudessem servir de comparação. Considerando-se que este estudo não coletou dados de pacientes sem infecção por KPC, não podemos garantir que os custos tenham sido alocados exclusivamente nessa infecção.

Os achados de nosso estudo indicam que a KPC apresenta grande risco econômico que deve ser enfrentado por todos os setores da saúde. Há também custos indiretos e intangíveis, que não foram demonstrados. O aumento da incidência mundial de KPC representa ônus crescente com o qual a maioria dos sistemas de saúde não consegue lidar. Precisamos desenvolver protocolos e novos antimicrobianos para o tratamento de

KPC, além de reorganizar recursos para aumentar a efetividade do sistema de saúde. Caso contrário, o custo do tratamento de bactérias resistentes a múltiplas drogas ficará inviável no futuro próximo, trazendo consequências graves para a população.

Este estudo trouxe avanços no conhecimento sobre o custo do tratamento de pacientes com infecção por KPC. Verificamos o aumento nos custos do tratamento durante o período de infecção com mais de uma classe terapêutica e a diferença do custo de tratamento, dependendo do local da infecção. Além disso, checamos os custos diretos a partir da classificação ATC.

CONCLUSÃO

O custo direto por paciente infectado por *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* tem estimativa conservadora de aproximadamente US\$ 4,100.00, dos quais 60% ocorrem durante a infecção. Os resultados deste estudo trazem informações importantes para o sistema de saúde pública, especialmente considerando-se que as despesas são incorridas pelo Sistema Único de Saúde. Embora o Sistema Único de Saúde faça os pagamentos com base no motivo para internação, a quantia paga não cobre o valor total do tratamento. Além disso, alguns tratamentos para tal infecção não são pagos quando o paciente é infectado no ambiente hospitalar. Esses dados também podem ser usados para o desenvolvimento de modelos com bom custo-benefício, necessários para melhorar a qualidade do tratamento a um custo reduzido.

AGRADECIMENTOS

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e ao Governo Federal do Brasil.

INFORMAÇÃO DOS AUTORES

Santos WM: <http://orcid.org/0000-0002-1943-4525>

Secoli SR: <http://orcid.org/0000-0003-4135-6241>

REFERÊNCIAS

1. Iovleva A, Doi Y. Carbapenem-Resistant enterobacteriaceae. Clin Lab Med. 2017;37(2):303-15. Review.
2. Bush K. Carbapenemases: partners in crime. J Glob Antimicrob Resist. 2013; 1(1):7-16. Review.
3. World Health Organization (WHO). Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. Geneva: WHO; 2017. p. 1-7.
4. Kuai S, Shao H, Huang L, Pei H, Lu Z, Wang W, et al. KPC-2 carbapenemase and DHA-1 AmpC determinants carried on the same plasmid in Enterobacter aerogenes. J Med Microbiol. 2014;63(Pt 3):367-70.

5. Hoenigl M, Valentin T, Zarfel G, Wuerstl B, Leitner E, Salzer HJ, et al. Nosocomial outbreak of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *Klebsiella oxytoca* in Austria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(4):2158-61.
6. Lamoureux TL, Frase H, Antunes NT, Vakulenko SB. Antibiotic resistance and substrate profiles of the class A carbapenemase KPC-6. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(11):6006-8.
7. Wei ZQ, Du XX, Yu YS, Shen P, Chen YG, Li LJ. Plasmid-Mediated KPC-2 in a *Klebsiella pneumoniae* isolate from China. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(2):763-5.
8. Chang LW, Buising KL, Jeremiah CJ, Cronin K, Poy Lorenzo YS, Howden BP, et al. Managing a nosocomial outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: an early Australian hospital experience. *Intern Med J*. 2015;45(10):1037-43.
9. Villegas MV, Lolans K, Correa A, Suarez CJ, Lopez JA, Vallejo M, Quinn JP; Colombian Nosocomial Resistance Study Group. First detection of the plasmid-mediated class A carbapenemase KPC-2 in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* from South America. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(8):2880-2.
10. Correa A, Montealegre MC, Mojica MF, Maya JJ, Rojas LJ, De La Cadena EP, et al. First Report of a *Pseudomonas aeruginosa* isolate coharboring KPC and VIM carbapenemases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(10):5422-3.
11. Seibert G, Hörner R, Meneghetti BH, Righi RA, Dal Forno NL, Salla A. Nosocomial infections by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase producing enterobacteria in a teaching hospital. *einstein (São Paulo)*. 2014;12(3):282-6.
12. Thabit AK, Crandon JL, Nicolau DP. Antimicrobial resistance: impact on clinical and economic outcomes and the need for new antimicrobials. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(2):159-77.
13. Colomb-Cotinat M, Lacoste J, Brun-Buisson C, Jarlier V, Coignard B, Vaux S. Estimating the morbidity and mortality associated with infections due to multidrug-resistant bacteria (MDRB), France, 2012. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2016;5(1):56.
14. Oliveira AC, Paula AO. Discontinuation of antimicrobials and costs of treating patients with infection. *Acta Paul Enferm*. 2012;25:68-74.
15. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P T*. 2015;40(4):277-83.
16. Dos Santos WM, Matuoka JY, Secoli SR. Cost-effectiveness of the antimicrobial treatment for inpatients infected with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase: a systematic review protocol. *JBI Database System Rev Implement Rep*. 2018;16(2):336-44.
17. Berger ML, Sox H, Willke RJ, Brixner DL, Eichler HG, Goettsch W, et al. Good practices for real-world data studies of treatment and/or comparative effectiveness: recommendations from the joint ISPOR-ISPE Special Task Force on real-world evidence in health care decision making. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26(9):1033-9.
18. Beardsley JR, Williamson JC, Johnson JW, Luther VP, Wrenn RH, Ohl CC. Show me the money: long-term financial impact of an antimicrobial stewardship program. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33(4):398-400.
19. Goudie A, Dynan L, Brady PW, Rettiganti M. Attributable cost and length of stay for central line-associated bloodstream infections. *Pediatrics*. 2014;133(6):e1525-32.
20. Mammina C. The global crisis of multidrug resistance: how to face healthcare associated infections without effective antibiotics? *Iran J Microbiol*. 2013;5(2):99-101.
21. Thaden JT, Li Y, Ruffin F, Maskarinec SA, Hill-Rorie JM, Wanda LC, et al. Increased costs associated with bloodstream infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria are due primarily to patients with hospital-acquired infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(3):e01709-16.
22. Wu H, Li D, Zhou H, Sun Y, Guo L, Shen D. Bacteremia and other body site infection caused by hypervirulent and classic *Klebsiella pneumoniae*. *Microb Pathog*. 2017;104:254-62.
23. Tumbarello M, Trecarichi EM, De Rosa FG, Giannella M, Giacobbe DR, Bassetti M, Losito AR, Bartoletti M, Del Bono V, Corcione S, Maiuro G, Tedeschi S, Celani L, Cardellino CS, Spanu T, Marchese A, Ambretti S, Cauda R, Viscoli C, Viale P; ISGRI-SITA (Italian Study Group on Resistant Infections of the Società Italiana Terapia Antinfettiva). Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(7):2133-43.
24. Zilahi G, McMahan MA, Povoia P, Martin-Loeches I. Duration of antibiotic therapy in the intensive care unit. *J Thorac Dis*. 2016;8(12):3774-80.
25. Pugh R, Grant C, Cooke RP, Dempsey G. Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;24(8):CD007577. Review.
26. Bouglé A, Foucrier A, Dupont H, Montravers P, Ouattara A, Kalfon P, Squara P, Simon T, Amour J; iDIAPASON study group. Impact of the duration of antibiotics on clinical events in patients with *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: study protocol for a randomized controlled study. *Trials*. 2017;18(1):37.
27. Ji S, Lv F, Du X, Wei Z, Fu Y, Mu X, et al. Cefepime combined with amoxicillin/clavulanic acid: a new choice for the KPC-producing *K. pneumoniae* infection. *Int J Infect Dis*. 2015;38:108-14.
28. Thomas B, Matthew L, Jose J, Rathinavelu M, Shanmugam S, Kumar K. Assessment of antibiotic sensitivity pattern of microorganisms and their cost-effectiveness at a private corporate hospital in South India. *Asian J Pharm Clin Res*. 2014;7(5):155-9.
29. Sriram S, Aiswaria V, Cijo AE, Mohankumar T. Antibiotic sensitivity pattern and cost-effectiveness analysis of antibiotic therapy in an Indian tertiary care teaching hospital. *J Res Pharm Pract*. 2013;2(2):70-4.
30. Jadhav S, Sawant N. Comparative pharmacoeconomics and efficacy analysis of a new antibiotic adjuvant entity and piperacillin-tazobactam for the management of intra-abdominal infections: a retrospective study. *Asian Pac J Trop Dis*. 2016;6(1):32-9.