

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

NATÁLIA LUDENDORFF KEYROUZ

**INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE E SEU IMPACTO ECONÔMICO:
ESTUDO MULTICÊNTRICO EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA DE ADULTOS NO
BRASIL**

Uberlândia-MG

Julho/2025

NATÁLIA LUDENDORFF KEYROUZ

**INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE E SEU IMPACTO ECONÔMICO:
ESTUDO MULTICÊNTRICO EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA DE ADULTOS NO
BRASIL**

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

Orientadora: Profª. Dra. Rosineide Marques Ribas

Coorientador: Prof. Dr. Paulo Pinto Gontijo-Filho

Uberlândia-MG

Julho/2025

K44 2025	Keyrouz, Natália Ludendorff, 1986- Infecções relacionadas à assistência à saúde e seu impacto econômico: estudo multicêntrico em unidades de terapia intensiva de adultos no Brasil [recurso eletrônico] / Natália Ludendorff Keyrouz. - 2025. Orientadora: Rosineide Marques Ribas . Coorientador: Paulo Pinto Gontijo-Filho. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia, Pós-graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas. Modo de acesso: Internet. Disponível em: http://doi.org/10.14393/ufu.di.2025.331 Inclui bibliografia. 1. Imunologia. I. , Rosineide Marques Ribas,1974-,
-------------	--

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



ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Imunologia e Parasitologia Aplicadas				
Defesa de:	Dissertação de Mestrado Acadêmico, número 310, do PPGIPA				
Data:	Dezessete de Julho de Dois Mil e Vinte e Cinco	Hora de início:	14 h e 0 min	Hora de encerramento:	16 h e 30 min
Matrícula do Discente:	12322IPA006				
Nome do Discente:	Natália Ludendorff Keyrouz				
Título do Trabalho:	Infecções relacionadas à assistência à saúde e seu impacto econômico: Estudo multicêntrico em Unidades de Terapia Intensiva de adultos no Brasil				
Área de concentração:	Imunologia e Parasitologia Aplicadas				
Linha de pesquisa:	Epidemiologia das Doenças Infecciosas e Crônico-Degenerativas				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	Infecção hospitalar em pacientes críticos adultos: microrganismos, infecções associadas à ventilação mecânica e outros procedimentos invasivos, fatores de risco e aspectos epidemiológicos				

Reuniu-se de forma remota, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas, assim composta: Professores Doutores: Dayane Otero Rodrigues - UFOB; Renata Cristina Cezário - UFU e Rosineide Marques Ribas - UFU, presidente e orientador(a) do(a) candidato(a).

Iniciando os trabalhos o(a) presidente da mesa, Dr(a). Rosineide Marques Ribas, apresentou a Comissão Examinadora e o(a) candidato(a), agradeceu a presença do público, e concedeu ao(à) discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação do Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

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

Aprovado(a).

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

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

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



Documento assinado eletronicamente por **Rosineide Marques Ribas, Professor(a) do Magistério Superior**, em 17/07/2025, às 16:31, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Renata Cristina Cezario Santos, Usuário Externo**, em 17/07/2025, às 18:48, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Dayane Otero Rodrigues, Usuário Externo**, em 18/07/2025, às 15:08, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **6437512** e o código CRC **382F7BF2**.

Referência: Processo nº 23117.041747/2025-72

SEI nº 6437512

*“Se uma pessoa fizer o bem, deixe-a fazê-lo
repetidamente. Deixe-a encontrar prazer nisso,
pois, bem-aventurado é o acúmulo de bem.”*

Buda

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus por me conceder a vida, e à espiritualidade de luz pela proteção, amparo e pela oportunidade de trilhar, com coragem, o caminho do amor e do conhecimento.

Este trabalho não teria sido possível sem o apoio de muitas mãos generosas que, de diversas formas, contribuíram para a sua realização. Por isso agradeço imensamente:

À Lícia, minha irmã, por ter sido a primeira a me incentivar a ingressar no mestrado, por me inspirar e por estar ao meu lado ao longo de toda esta trajetória.

À minha filha Lis, razão maior da minha vida, fonte inesgotável de amor, motivação e superação. É por você e para você.

À minha mãe e a Mauricio, por todo o amor, paciência e suporte oferecidos nos momentos mais desafiadores, permitindo que eu pudesse me dedicar plenamente a esta jornada.

Ao meu pai e meus familiares, por estarem ao meu lado me apoiando desde sempre.

À minha orientadora, Profa. Dra. Rosineide Marques Ribas, por sua orientação generosa, empatia, dedicação e pelos valiosos ensinamentos que ultrapassam os limites acadêmicos. Obrigada por acreditar neste trabalho e em mim.

Ao meu coorientador, Prof. Dr. Paulo Pinto Gontijo Filho, pelas contribuições relevantes e disponibilidade ao longo da pesquisa.

Às Dras. Iolanda Alves Braga e Simone Osme, pelos dados gentilmente disponibilizados, que foram fundamentais para a realização deste estudo.

Ao Prof. Dr. Clesnan Mendes Rodrigues por sua importante colaboração nas análises estatísticas, pela paciência, atenção e comprometimento.

Às secretárias do PPIPA, Lucélia e Cláudia, pela presteza, cordialidade ao longo do curso.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), pela concessão da bolsa de estudos, que viabilizou minha dedicação exclusiva ao mestrado.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pelo incentivo à pesquisa e apoio financeiro, os quais foram essenciais para a concretização deste trabalho.

RESUMO

Compreender a etiologia, a prevalência e os custos associados às Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS), é fundamental para subsidiar a elaboração de estratégias eficazes de controle e prevenção no âmbito dos serviços de saúde. Este estudo teve como objetivo fornecer dados atualizados sobre as IRAS, particularmente aquelas de natureza mista, em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) adultas no Brasil e em suas distintas macrorregiões, com ênfase na análise dos custos diretos associados. O estudo foi realizado em duas etapas. Na primeira, entre 2016 e 2019, foram coletados dados de pacientes internados em 57 UTIs adultas de hospitais brasileiros selecionados aleatoriamente, com o intuito de garantir a representatividade nacional. Esses dados subsidiaram um estudo observacional de prevalência pontual, voltado à avaliação da epidemiologia das IRAS, incluindo aquelas monomicrobianas e mistas. Na segunda etapa, para estimar os custos diretos das IRAS em UTIs adultas, foi utilizada uma simulação de Monte Carlo com 50.000 simulações. A modelagem foi aplicada a 50 hospitais universitários federais no Brasil, com base em uma análise econômica prospectiva realizada com 949 pacientes criticamente enfermos atendidos em um hospital terciário. Foram considerados três cenários de prevalência de IRAS: cenário 1 (0%), cenário 2 (9,41%) e cenário 3 (prevalências regionais/nacionais reais obtidas por meio de estudo multicêntrico). Os custos também foram padronizados por 100.000 habitantes, a fim de permitir comparações populacionais entre as diferentes macrorregiões. Entre os casos de IRAS adquiridas na UTI (N=102 pacientes), 83,3% corresponderam a infecções monomicrobianas, enquanto 16,7% (17 pacientes) apresentaram infecções mistas. As regiões Sudeste e Sul concentraram as maiores frequências de IRAS adquiridas em UTI, com 78,1% e 77,8% dos casos, respectivamente. Entre os episódios com confirmação microbiológica (53,1%), observou-se que 15,8% apresentavam etiologia mista. A pneumonia foi a infecção mais prevalente, representando 38% dos episódios monomicrobianos e 50% dos episódios mistos. Os bacilos Gram-negativos foram os principais agentes etiológicos, responsáveis por 55,8% de todos os casos e por 64,9% dos casos mistos. Em relação aos custos diretos, em um cenário sem IRAS, a estimativa anual para o tratamento de 27.008 pacientes adultos em UTIs brasileiras foi de US\$ 149.720.763. No cenário com prevalência de 9,41%, observou-se que os valores permanecerem semelhantes ao cenário sem IRAS tanto a nível nacional quanto por macrorregião. No entanto, com a prevalência brasileira real de IRAS 43,82%, os custos

aumentaram em quase US\$ 129 milhões. A região Sudeste apresentou a maior carga financeira, com um custo direto estimado de US\$ 118.642.872 para uma prevalência de 56,8%. Apesar de contar com 417 pacientes a menos do que a região Norte, o Nordeste registrou um custo adicional de US\$ 9.210.628 em relação ao cenário ideal. A densidade de leitos de UTI foi de 0,382322 por 100.000 habitantes, e os custos atribuíveis às IRAS alcançaram US\$ 214.423.126, um valor desproporcionalmente elevado quando analisado por macrorregião e considerando a disponibilidade de leitos de terapia intensiva. Este estudo fornece um panorama alarmante da distribuição das infecções monomicrobianas e mistas nas UTIs de adultos do Brasil e evidencia o expressivo ônus econômico das IRAS em UTIs de adultos sobre o sistema de saúde brasileiro, entretanto, podemos propor uma prevalência de 9,41% de IRAS aceitável para os hospitais brasileiros no que diz respeito ao aumento dos custos. Os resultados ressaltam a necessidade urgente de implementação de estratégias eficazes de saúde pública voltadas à redução das IRAS, com o objetivo de melhorar os desfechos clínicos dos pacientes e aumentar a eficiência econômica dos serviços hospitalares.

Palavras-chave: Infecções nosocomiais; Infecção hospitalar; Custos hospitalares; Custos diretos; Método Monte Carlo; Infecção Polimicrobiana; Infecção Monomicrobiana; Estudo Multicêntrico

ABSTRACT

Understanding the etiology, prevalence, and associated costs of Healthcare-Associated Infections (HAIs), is fundamental to support the development of effective control and prevention strategies within healthcare services. This study aimed to provide updated data on HAIs, particularly those of mixed nature, in adult Intensive Care Units (ICUs) in Brazil and its distinct macro-regions, with an emphasis on the analysis of associated direct costs. The study was conducted in two stages. In the first, between 2016 and 2019, data were collected from patients admitted to 57 adult ICUs of randomly selected Brazilian hospitals, in order to ensure national representativeness. These data supported a point prevalence observational study focused on evaluating the epidemiology of HAIs, including both monomicrobial and mixed infections. In the second stage, to estimate the direct costs of HAIs in adult ICUs, a Monte Carlo simulation with 50,000 iterations was used. The modeling was applied to 50 federal university hospitals in Brazil, based on a prospective economic analysis conducted with 949 critically ill patients treated in a tertiary hospital. Three HAI prevalence scenarios were considered: scenario 1 (0%), scenario 2 (9.41%), and scenario 3 (actual regional/national prevalences obtained through a multicenter study). Costs were also standardized per 100,000 inhabitants, in order to allow population comparisons among the different macroregions. Among the ICU-acquired HAI cases (N = 102 patients), 83.3% were monomicrobial infections, while 16.7% (17 patients) presented mixed infections. The Southeast and South regions concentrated the highest frequencies of ICU-acquired HAIs, with 78.1% and 77.8% of the cases, respectively. Among the microbiologically confirmed episodes (53.1%), 15.8% presented mixed etiology. Pneumonia was the most prevalent infection, representing 38% of monomicrobial episodes and 50% of mixed episodes. Gram-negative bacilli were the main etiologic agents, responsible for 55.8% of all cases and for 64.9% of mixed cases. Regarding direct costs, in a scenario without HAIs, the annual estimate for treating 27,008 adult patients in Brazilian ICUs was US\$ 149,720,763. In the scenario with a 9.41% prevalence, it was observed that the values remained similar to the scenario without HAIs both at the national level and by macroregion. However, with the actual Brazilian HAI prevalence of 43.82%, costs increased by almost US\$ 129 million. The Southeast region showed the highest financial burden, with an estimated direct cost of US\$ 118,642,872 for a prevalence of 56.8%. Despite having 417 fewer patients than the North region, the Northeast recorded an additional cost of US\$ 9,210,628 compared to the ideal scenario.

The ICU bed density was 0.382322 per 100,000 inhabitants, and the costs attributable to HAIs reached US\$ 214,423,126, a disproportionately high value when analyzed by macroregion and considering the availability of intensive care beds. This study provides an alarming overview of the distribution of monomicrobial and mixed infections in adult ICUs in Brazil and highlights the significant economic burden of HAIs in adult ICUs on the Brazilian healthcare system. Nevertheless, a prevalence of 9.41% of HAIs can be proposed as acceptable for Brazilian hospitals in terms of cost increase. The results emphasize the urgent need for implementing effective public health strategies aimed at reducing HAIs, in order to improve patient clinical outcomes and increase the economic efficiency of hospital services.

Keywords: Healthcare-Associated Infections; Nosocomial Infections; Intensive Care Units; Hospital Costs; Direct Costs; Monte Carlo Method; Mixed Infection; Monomicrobial Infection

LISTA DE ABREVIATURA, SIGLAS E SÍMBOLOS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BSI	Bloodstream Infection
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CNPQ	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
DP	Desvio-Padrão
FAPEMIG	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais
HAI	Health Associated Infection
HC-UFU	Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia
HM	Higiene das Mãos
ICS	Infecção de Corrente Sanguínea
ICU	Intensive Care Unit
Intl\$	Dólar Internacional
ITU	Infecção do Trato Urinário
IRAS	Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde
MDR	Multidrug Resistance
MRSA	Staphylococcus aureus resistente à meticilina
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
P	Probabilidade de significância
PAHO	Pan American Health Organization
PAV	Pneumonias Associada à Ventilação Mecânica
PNM	Pneumonia
SSI	Surgical Site Infection
SSP	Espécies
SUS	Sistema Único de Saúde
UFU	Universidade Federal de Uberlândia
US\$	Dólar americano
UTI	Unidades de Terapia Intensiva

WHO	World Health Organization
XDR	Extensively Drug Resistance
£	Libra esterlina
=	Igual
$\geq$	Maior ou igual
$\pm$	Mais ou menos
<	Menor
$\leq$	Menor ou igual

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO 2

Figura 1. Rate of healthcare-associated infection (HAI) episodes by infection site60

Figura 2. Four-set Venn diagram of the most frequent infection episodes acquired before ICU admission (Fig. 2A) and during ICU admission (Fig. 2B), along with their concomitant infections.61

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO 2

Tabela I. Frequency of patients with HAI and the prevalence of HAI episodes acquired in the ICU across different regions of Brazil.	57
Tabela II. Microbiology of HAIs ICU-acquired episodes, sorted by monomicrobial and mixed cases in prevalence study in Brazil.	58
Tabela III. Hospitalization duration and its association with Monomicrobial and Mixed ICU-Acquired HAI.	59

CAPÍTULO 3

Tabela I. Population size and number of adult intensive care unit (ICU) beds in 50 federal university hospitals in Brazil by macroregion.	78
Tabela II. Prevalence of healthcare-associated infections in adult intensive care units by macroregions of Brazil used for Monte Carlo simulation of annual costs.	79
Tabela III. Statistics obtained from the Monte Carlo simulation (n=50,000 simulations) of the annual direct costs (US\$) of patients with and without healthcare-associated infections (HAIs) admitted to adult ICUs in 50 federal university hospitals in Brazil, based on three HAIs prevalence scenarios.	80
Tabela IV. Statistics obtained from the Monte Carlo simulation (n=50,000 simulations) of the annual direct costs (US\$) of patients with and without healthcare-associated infections (HAIs) admitted to adult ICUs in 50 federal university hospitals by macroregion of Brazil, based on three HAIs prevalence scenarios.	81

Tabela V. Statistics obtained from the breakdown of the Monte Carlo simulation (n=50,000 simulations) of the average annual costs (US\$) of patients with and without healthcare-associated infections (HAIs) acquired in adult ICUs in 50 federal university hospitals by Brazilian macroregions, based on three HAIs prevalence scenarios.82

Tabela VI. Statistics obtained from the Monte Carlo Simulation (n=50,000 simulations) of the annual direct costs (US\$) of patients with and without healthcare-associated infections (HAIs) admitted to adult ICUs in 50 federal university hospitals in Brazil, per 100,000 inhabitants. ...83

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO.....	17
CAPÍTULO 1 - FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	20
Referências	30
CAPÍTULO 2 - Update on Mixed Infections Acquired in Adult Intensive Care Units in Brazil: Insights from a Multicenter Prevalence Study	44
1. Abstract.....	45
2. Introduction.....	46
3. Methods.....	46
4. Results.....	48
5. Discussion.....	49
6. Conclusion	51
7. References.....	53
8. Tables and Figures.....	57
 CAPÍTULO 3 – The Significant Economic Burden of Healthcare-Associated Infections: National Cost Estimates in Adult Intensive Care Units Across Brazil's Macroregions	 63
1. Abstract.....	64
2. Introduction.....	65
3. Methods.....	66
4. Results.....	69
5. Discussion.....	71
6. Conclusion	73
7. References.....	75
8. Tables and Figures.....	78
 CAPÍTULO 4 – CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	 85

APRESENTAÇÃO

As Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) estão entre os desafios mais importantes da saúde pública mundial, especialmente em países de baixa e média renda, como o Brasil, onde afetam negativamente os resultados clínicos dos pacientes aumentando a morbidade, o tempo de permanência hospitalar e a mortalidade. Além disso, acarretam elevados custos econômicos, ampliando a sobrecarga nos sistemas de saúde (FORTALEZA et al., 2017; LU et al., 2018; WHO, 2024).

As unidades de terapia intensiva (UTIs) são consideradas o epicentro de emergência dos microrganismos multirresistentes, uma vez que apresenta pacientes gravemente enfermos, submetidos a vários procedimentos invasivos e densidade mais alta de uso de antibióticos. Adicionalmente, no Brasil, fatores como a sobrecarga de trabalho, baixa adesão à prática de higienização das mãos e fatores relacionados à estrutura precária, podem favorecer a disseminação cruzada destas infecções (ALP et al., 2011; MOREIRA et al., 2013; ALP; DAMANI, 2015). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 136 milhões de casos anuais de IRAS no mundo são causados por microrganismos multirresistentes e estas, acarretam custos ainda mais elevados para os hospitais, uma vez que as opções terapêuticas disponíveis para o tratamento dessas infecções são extremamente restritas, exigindo, muitas vezes, o uso de antimicrobianos de última linha, mais caros e menos acessíveis (EVANS et al., 2007; ROBERTS et al, 2009; BALASUBRAMANIAN, 2023; WHO, 2024).

O estudo sobre os custos das IRAS para o Sistema Único de Saúde (SUS), conduzido por S.F. Osme et al. (2020), apresenta dados preocupantes quanto ao impacto econômico dessas infecções em ambientes hospitalares. Nesse estudo, verificou-se que uma infecção adquirida na UTI de adultos foi associada a um custo direto oito vezes maior quando comparado aos pacientes não infectados durante a internação nesta unidade, US\$ 11776 x US\$ 1329, respectivamente. A pesquisa demonstrou ainda que o tempo de internação e o valor de reembolso hospitalar para pacientes com IRAS foram, em média, 75% superiores em comparação aos pacientes não infectados. Além disso, os custos diretos associados ao tratamento de pacientes com IRAS foram 111,5% maiores do que os valores de reembolso recebidos pelo SUS, evidenciando uma significativa defasagem financeira para o sistema de saúde.

Dada a complexidade e a gravidade das IRAS, e considerando que, no Brasil, os dados sobre sua prevalência e impactos ainda são escassos, torna-se essencial aprofundar o conhecimento sobre essa problemática no contexto nacional. Nesse sentido, a investigação proposta neste estudo busca preencher lacunas importantes sobre a epidemiologia das IRAS, focando naquelas infecções monomicrobianas e mistas, além dos custos associados no Brasil como um todo e por macrorregião. Os resultados obtidos poderão subsidiar a formulação de políticas mais eficazes de prevenção e controle dessas infecções. Além disso, os achados deste trabalho terão relevância significativa tanto para a comunidade científica, gestores e instituições hospitalares, ao possibilitar a disseminação dos dados em eventos científicos e publicações em periódicos de alto impacto, dada a relevância e atualidade do tema.

A presente dissertação está estruturada em quatro capítulos, organizados conforme descrito a seguir:

- 1- **CAPÍTULO 1 - Fundamentação teórica:** apresenta uma breve revisão da literatura atualizada sobre a epidemiologia e o impacto financeiro das infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS).
- 2- **CAPÍTULO 2 - Artigo 1:** apresenta dados sobre a distribuição das IRAS mistas em UTIs de adultos no Brasil a partir de um estudo multicêntrico. Artigo intitulado *“Update on Mixed Infections Acquired in Adult Intensive Care Units in Brazil: Insights from a Multicenter Prevalence Study”* a ser submetido para publicação.
- 3- **CAPÍTULO 3 - Artigo 2:** avalia o impacto econômico das IRAS em UTIs de adulto no Brasil e em suas diferentes macrorregiões. Artigo intitulado *“The Significant Economic Burden of Healthcare-Associated Infections: National Cost Estimates in Adult Intensive Care Units Across Brazil's Macroregions”*.
- 4- **CAPÍTULO 4 – Considerações finais:** apresenta as principais contribuições da pesquisa e as possíveis aplicações práticas dos resultados alcançados.

CAPÍTULO 1- FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

As Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) constituem um dos eventos adversos mais prevalentes e persistentes nos sistemas de saúde em todo o mundo, estando fortemente associadas à maior morbidade e mortalidade, bem como à prolongação significativa do tempo de internação (ROSENTHAL, 2005). Como consequência, as IRAS impõem um aumento expressivo nos custos diretos e indiretos relacionados ao tratamento (LÜ et al, 2018; OSME, 2020; LEAL, 2021). Esse cenário torna-se ainda mais preocupante nas Unidades de Terapia Intensiva (UTIs), onde o risco de infecção é consideravelmente maior (VANDEWOUDE et al., 2004 ALLEGIANZI et al., 2011; ANVISA, 2017).

Diversos fatores, tanto intrínsecos quanto extrínsecos, contribuem para a aquisição de IRAS pelos pacientes, incluindo idade avançada, presença de doenças crônicas, imunodeficiência, realização de procedimentos invasivos, tempo prolongado de internação e o uso inadequado de antimicrobianos. Em países como o Brasil, outros elementos podem agravar ainda mais esse quadro, como falhas estruturais e operacionais nos serviços de saúde, a escassez de recursos materiais e humanos, a fragilidade dos sistemas de vigilância epidemiológica, a insuficiente capacitação das equipes de saúde em medidas de prevenção e controle de infecções, a superlotação dos estabelecimentos assistenciais e a indisponibilidade de insumos. A convergência desses fatores cria um ambiente propício à disseminação de microrganismos elevando, inclusive, as taxas de resistência microbianas. (MAKI, 2021; KAYE & POGUE, 2015; PADOVEZE et al., 2016; PITTET et al., 2008).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), em países de alta renda, aproximadamente 7 a cada 100 pacientes hospitalizados desenvolvem IRAS, enquanto em países de baixa e média renda, como o Brasil, essa taxa pode ser 2 a 20 vezes superior (WHO, 2024). Um estudo multicêntrico brasileiro, conduzido por Fortaleza e colaboradores (2017), identificou taxa de IRAS de 10,8%, sendo ainda mais elevada em hospitais com mais de 200 leitos (13,5%). Já na pesquisa de Braga e colaboradores (2018), constatou-se que 51,2% dos pacientes internados em UTIs de adultos no estado de Minas Gerais apresentaram IRAS, sendo a pneumonia (PNM) e a infecção da corrente sanguínea (ICS) as mais frequentes. Confirmando a importância dessas infecções, o estudo de Machado et al. (2024) constataram que o pulmão (54,1%) e o sangue (32,8%), foram os

sítios com maior número de episódios confirmados e que além de serem as mais frequentes em UTIs, são de pior prognóstico e proporcionam um impacto significativo nos níveis de mortalidade em pacientes hospitalizados, especialmente em países em desenvolvimento (CAIRNS; REILLY; BOOTH, 2010; DE LEÓN-ROSALES et al., 2000; VINCENT et al., 1995). Esses achados corroboram a evidência de que, em ambientes de terapia intensiva, as infecções mais frequentes são as pneumonias, seguidas pelas infecções da corrente sanguínea, do sítio cirúrgico e, posteriormente, pelas infecções do trato urinário. Grande parte desses casos está relacionada ao uso de dispositivos invasivos, como ventilação mecânica, cateter venoso central e sonda vesical. (VINCENT et al., 2009; AGODI et al., 2010, SILVA et al., 2012; ZARAGOZA; RAMÍREZ; LÓPEZ-PUEYO, 2014).

Nas UTIs, a sepse é reconhecida como a principal causa de mortalidade. De acordo com a OMS, essa condição resulta em cerca de 11 milhões de mortes por ano e deixa milhões de pessoas com sequelas (FIOCRUZ, 2021). No Brasil, a prevalência de sepse alcança aproximadamente 30%, com uma taxa de mortalidade hospitalar próxima a 55% (ILAS, 2015). Trata-se de uma síndrome complexa que demanda o uso intensivo de recursos, como equipamentos específicos, medicamentos de alto custo e equipes multiprofissionais especializadas, configurando-se como uma das principais responsáveis pelos elevados custos nos sistemas de saúde público e privado. Nos Estados Unidos, estima-se que os gastos anuais com sepse são de US\$ 62 bilhões (BUCHMAN et al., 2020). No Brasil, no período de 2020-2021, os gastos com sepse foram equivalentes a R\$ 445.816.620,00 (SANTOS et al. 2022). Esses dados evidenciam o impacto significativo da sepse, sobretudo no sistema público de saúde, considerando a elevada ocupação de leitos e a complexidade do tratamento.

Além da sepse, a pneumonia hospitalar constitui uma das principais IRAS em UTIs, com alta mortalidade, e dentre elas, as pneumonias associadas à ventilação mecânica (PAVs) se destacam e representam hoje um problema de saúde pública extremamente relevante, pois estão associadas a complicações graves, favorecem a seleção e disseminação de microrganismos multirresistentes, prolongam o tempo de hospitalização e elevam os índices de morbidade e mortalidade (MOTA et al., 2017; SILVA et al., 2018; MOREIRA et al.; LEAL et al., 2019). A utilização do tubo endotraqueal, assim como o tempo de sua permanência, está entre os principais fatores de risco para esse tipo de

infecção, uma vez que comprometem as barreiras naturais de defesa do trato respiratório inferior (PRESCOTT, O'BRIEN, 2010). Além disso, outros fatores previamente mencionados também desempenham um papel relevante. As taxas globais de mortalidade entre pacientes com PAV variam entre 20% e 60%; no Brasil, estima-se que essa taxa seja de aproximadamente 33% (OLIVEIRA et al, 2023). Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a incidência de PAV tem apresentado queda nos locais onde são adotadas medidas preventivas e realizada a coleta sistemática de indicadores relacionados a essa infecção. Esses dados indicam que tanto a PAV quanto, possivelmente, a pneumonia hospitalar não associada à ventilação mecânica configuram-se como complicações potencialmente evitáveis (ANVISA, 2017).

Do ponto de vista microbiológico, os Bacilos Gram-negativos (BGN), especialmente os não-fermentadores e membros da família *Enterobacteriaceae*, destacam-se como os principais agentes de infecções hospitalares em países em desenvolvimento, onde diversos fatores, incluindo os socioeconômicos, podem favorecer sua disseminação. Espécies como *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli* estão entre as mais frequentemente isoladas (ROSENTHAL et al., 2020; DEKA et al., 2020; KANJ et al., 2022; LYNCH; CLARK; ZHANEL, 2022). Essas bactérias apresentam resistência intrínseca à maioria dos antimicrobianos e possui grande potencial de adquirir resistência exógena (LI et al., 2015; OLIVEIRA, REYGAERT, 2025). De acordo com Sabino e colaboradores (2020), 56,1% das IRAS em pacientes internados na UTI de adultos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU) foram causadas por BGN, enquanto 33,7% foram atribuídas a microrganismos Gram-positivos, os quais foram responsáveis pela maioria dos episódios de sepse (55%). Além disso, um percentual superior a 60,0% das amostras era de BGN resistentes aos antimicrobianos. O estudo multicêntrico de Machado e colaboradores realizado em diferentes UTIs de adultos no Brasil em 2024, observou-se que em um total de 269 episódios de infecções, foram diagnosticados 177 microrganismos (65,8%). Os mais prevalentes foram os bacilos Gram-negativos, correspondendo a 34,6% (N=93/269) do total de patógenos documentados. Dentre os isolados mais comuns incluíram os *Staphylococcus Coagulase-Negativos* (SCoN) (14,1%), *Pseudomonas aeruginosa* (11,8%) e *Acinetobacter baumannii* (11,2%). Nessas Unidades, a etiologia das pneumonias foram os BGNs não-fermentadores, que corresponderam 28,0% (N=37/132 episódios) dos patógenos encontrados, já nas ICSs, os

SCon representaram um pouco mais (54,3%) da metade do micro-organismos encontrados.

Um desafio adicional tanto para o controle e a prevenção das IRAS quanto para a administração de uma terapia antimicrobiana eficaz, encontra-se nas infecções causadas por múltiplos patógenos, conhecidas como infecções mistas ou polimicrobianas. Esse tipo de infecção está associado ao agravamento do quadro clínico, prolongamento do tempo de internação e aumento das taxas de mortalidade, especialmente em casos graves, como as ICS (WANG et al., 2020; ZHENG et al., 2020). Apesar disso, ainda são escassos no Brasil estudos multicêntricos voltados para essa problemática. Estudos internacionais anteriores relataram taxas de infecção mista de 34,8% em episódios de ICS e 48% em casos PAV, ambos com confirmação microbiológica (COMBES et al., 2002; ZHONG et al., 2020).

Um estudo brasileiro que incluiu 35 UTIs de adultos distribuídas em oito mesorregiões do estado de Minas Gerais identificou que 23,8% dos pacientes com IRAS que apresentavam critérios microbiológicos foram diagnosticados com infecções mistas. Entre os BGN, as espécies mais frequentemente isoladas foram *Pseudomonas aeruginosa* (36,4%) e *Acinetobacter baumannii* (21,2%). No grupo dos microrganismos Gram-positivos, *Staphylococcus aureus* destacou-se como o agente mais prevalente, presente em 38,5% dos casos (ALMEIDA JUNIOR, 2021).

As UTIs constituem ambientes críticos não apenas pela elevada incidência de infecções, mas também pelo papel central que desempenham no surgimento e na disseminação de bactérias multirresistentes. Esses microrganismos podem se propagar tanto no ambiente hospitalar quanto na comunidade, contribuindo de forma significativa para o agravamento do cenário global de resistência antimicrobiana (MARTINS et al., 2006; AGUIAR et al., 2021; OLIVEIRA et al., 2025). Tal contexto decorre, principalmente, do uso frequente e prolongado de antimicrobianos, associado à gravidade clínica dos pacientes, à utilização de dispositivos invasivos e à elevada densidade de cuidados prestados (BARROSO et al., 2024). De acordo com a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), os níveis de resistência antimicrobiana ultrapassam 50% em patógenos frequentemente associados à sepse hospitalar, como *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter spp.* Além disso, IRAS causadas por microrganismos resistentes a antibióticos podem mais que dobrar o risco de mortalidade, ressaltando a gravidade do

problema e a necessidade urgente de estratégias eficazes de prevenção e controle nas UTIs (PAHO, 2023).

O uso indiscriminado e excessivo uso de antimicrobianos no Brasil representa um problema de saúde pública, conforme evidenciado em diversos estudos (BARLAM et al., 2016; GARCIA; COMARELLA, 2021; PINHO et al., 2024; ALMEIDA et al. 2024; ROCHA et al. 2024). A elevada prevalência do uso desses fármacos em hospitais brasileiros foi evidenciada no estudo de Porto e colaboradores (2020), abrangendo 1.801 pacientes avaliados, dos quais 42,5% receberam pelo menos dois antimicrobianos. Desses tratamentos, 40,5% foram destinados a casos de IRAS. Os antimicrobianos mais utilizados foram a ceftriaxona (12,8%), o meropenem (12,3%) e a vancomicina (10,3%). Uma outra investigação conduzida em 58 UTIs brasileiras mostrou que 63,9% dos pacientes receberam pelo menos um antimicrobiano, sendo que apenas 39,9% das prescrições foram baseadas em critérios microbiológicos (MACHADO et al., 2024). Corroborando esses achados, o estudo de Braga e colaboradores (2016), realizado em 35 UTIs de adultos mineiras, mostrou que ampla prescrição de antibióticos, justificada em parte pela alta taxa de IRAS, foi verificada na maioria dos pacientes. A administração empírica foi observada em 68,6% dos casos, enquanto apenas 31,4% dos antimicrobianos foram prescritos especificamente para o tratamento de infecções nosocomiais, principalmente pneumonia e infecção da corrente sanguínea. Destaca-se, ainda, que a prescrição de polimixina foi significativamente mais frequente em hospitais universitários, possivelmente refletindo a maior prevalência de bacilos Gram-negativos resistentes aos carbapenêmicos nessas instituições. O estudo também identificou elevada frequência de protocolos de antibióticos combinados (46,1%). Antibióticos de amplo espectro, como os carbapenêmicos, são frequentemente os mais prescritos na América Latina, seguidos por vancomicina e cefalosporinas de amplo espectro (CURCIO et al., 2009; CURCIO et al., 2011; ROSSI GONÇALVES et al., 2016). Esses dados se alinham aos resultados do referido estudo, no qual 53,3% dos pacientes internados em UTIs adulto clínico-cirúrgicas faziam uso de carbapenêmicos, e 27,0%, de cefalosporinas de amplo espectro.

Esse cenário é particularmente alarmante, pois o uso inadequado de antimicrobianos contribui de forma significativa para o avanço da resistência bacteriana. Um exemplo claro dessa associação foi demonstrado em estudo que analisou dados de 358 pacientes

com infecções não repetitivas por *Pseudomonas aeruginosa*, coletados entre 2009 e 2019. Ao longo do período, observou-se aumento no consumo de antimicrobianos como ceftriaxona, imipenem, meropenem e polimixina B, paralelamente a uma elevação nos casos de *P. aeruginosa* multirresistente (MDR, 32,6%) e extensivamente resistente (XDR, 36,1%) (ALMEIDA et al. 2024). Outros estudos corroboram achados como esse, como o de Gonçalves e colaboradores (2020) que demonstrou correlação positiva do uso de colistina com o desenvolvimento de resistência em cepas de *A. baumannii*. Esse aspecto foi muito preocupante, considerando que o hospital investigado apresenta grande variedade de cepas de bacilos Gram-negativos como *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *A. baumannii* com resistência a vários antibióticos, bem como a falta de opções de tratamento para essas infecções. Esses dados reforçam a correlação positiva entre o consumo excessivo de antibióticos e o surgimento de cepas resistentes, evidenciando a necessidade urgente de políticas de uso racional de antimicrobianos (FURTADO, 2019; HIJAZI et al., 2019).

A mortalidade entre pacientes hospitalizados infectados por microrganismos resistentes é de duas a três vezes maior do que entre aqueles acometidos por microrganismos suscetíveis (WHO, 2024). Em 2019, a resistência antimicrobiana foi responsável por aproximadamente 4,95 milhões de mortes em todo o mundo, evidenciando a gravidade desse problema de saúde pública em escala global (CIAPPONI et al., 2023). No Brasil, um estudo realizado com 267 pacientes internados em UTIs com infecções do trato respiratório inferior revelou que 62% apresentaram ao menos um isolado de patógeno multirresistente. Observou-se maior mortalidade entre os pacientes infectados por cepas resistentes (73%) em comparação àqueles infectados por cepas suscetíveis (53%), além do prolongamento de ventilação mecânica (18,0 dias vs. 12,0 dias) e do tempo de permanência na UTI (23,0 dias vs. 16,0 dias), o que reforça a associação entre resistência antimicrobiana e piores desfechos clínicos (OLIVEIRA et al., 2023).

Diante dos aspectos epidemiológicos previamente discutidos, torna-se evidente a importância crucial da adoção de critérios microbiológicos no diagnóstico das IRAS. Tais critérios são fundamentais tanto para a seleção adequada da terapia antimicrobiana inicial quanto para seu ajuste preciso, possibilitando uma intervenção terapêutica mais eficaz. Essa acurácia diagnóstica não apenas potencializa os desfechos clínicos e melhora o

prognóstico dos pacientes, como também contribui para a redução do uso indiscriminado de antimicrobianos, um fator determinante na contenção da resistência microbiana (ALLEGIANZI et al., 2011; KOLLEF; BURNHAM, 2017). Estudos multicêntricos realizados nos Estados Unidos e na Europa indicam que cerca de dois terços das infecções em pacientes adultos críticos apresentam resultados de culturas microbiológicas (RICHARDS et al., 2000; VINCENT et al., 1995). Em contrapartida, em países em desenvolvimento, essa frequência é consideravelmente menor. No Brasil, por exemplo, apenas 31,4% dos casos dispõem de dados microbiológicos, conforme demonstrado por Braga e colaboradores (2018). Essa limitação decorre, entre outros fatores, da escassez de laboratórios e da ausência de testes de suscetibilidade antimicrobiana *in vitro*, dificultando a definição de uma terapia empírica adequada e favorecendo o surgimento e a disseminação de microrganismos multirresistentes nas UTIs (ALLEGIANZI et al., 2011; VILAR-COMPTE, CAMACHO-ORTIZ e PONCE-DE-LEÓN, 2017).

Como discutido anteriormente, as IRAS estão diretamente associadas a um aumento significativo dos custos, tanto para os hospitais quanto para os sistemas de saúde em escala global. Diversos estudos econômicos têm evidenciado o expressivo impacto financeiro dessas infecções. Nos Estados Unidos, Scott e colaboradores (2024) avaliaram 16 tipos de infecções de início hospitalar e estimaram os custos médicos diretos totais, incluindo infecções não associadas a dispositivos para os anos de 2011 e 2015. O estudo identificou que os custos médicos diretos nacionais relacionados a todas as infecções hospitalares totalizaram US\$ 14,6 bilhões em 2011 e US\$ 12,1 bilhões em 2015. As infecções não associadas a dispositivos ou a procedimentos representaram aproximadamente 26% a 28% desse custo total, evidenciando seu impacto econômico substancial, mesmo quando excluídos os fatores tradicionalmente mais onerosos. Na Inglaterra, a incidência de IRAS entre pacientes adultos hospitalizados foi estimada em 653.000 casos no período de 2016–2017, resultando em um custo total de £ 2,1 bilhões (GUEST et al., 2020; OLIVEIRA, 2024).

Em países de baixa e média renda, a situação é ainda mais preocupante: estima-se que até 50% dos pacientes internados adquiram ao menos uma IRAS, com uma gravidade ainda maior nas UTIs, onde os riscos são significativamente ampliados devido à complexidade dos cuidados e à vulnerabilidade dos pacientes (SILVA et al., 2012; FLEISCHMANN-STRUZEK, 2018; WHO, 2024). No Brasil, um estudo realizado por

Osme e colaboradores (2021) estimou o impacto financeiro das IRAS em UTIs de hospitais universitários vinculados ao Sistema Único de Saúde (SUS), por meio de simulações baseadas no método de Monte Carlo. A pesquisa demonstrou que pacientes acometidos por IRAS geram um custo direto adicional de US\$ 13.892 em comparação com aqueles sem IRAS. Além disso, verificou-se que, para cada aumento de 1% na prevalência de infecções, há um acréscimo estimado de US\$ 2.824.817 no custo direto total para o conjunto de pacientes hospitalizados incluídos no estudo. Essas estimativas evidenciam o substancial ônus financeiro representado pelas IRAS para o sistema de saúde brasileiro.

A natureza evitável das IRAS, reconhecidas como eventos adversos passíveis de prevenção, tem motivado a formulação e adoção de políticas internacionais que visam desestimular sua ocorrência. Nos Estados Unidos, por exemplo, o sistema federal de saúde (Medicare) implementou uma política de não reembolso aos hospitais por despesas associadas a determinadas infecções adquiridas durante a internação, consideradas como "complicações evitáveis". Essa estratégia visa incentivar a melhoria contínua dos protocolos de segurança e controle de infecções, ao mesmo tempo em que busca conter os custos adicionais gerados por eventos adversos preveníveis (CMS, 2024; ROSENTHAL et al., 2007). Tal iniciativa serve como um importante sinal de alerta para o Brasil, uma vez que a ausência de medidas eficazes de controle das IRAS pode expor o país a consequências semelhantes, com a possibilidade de suspensão de repasses financeiros às instituições hospitalares.

Diversos estudos têm se dedicado a quantificar as economias geradas por programas de prevenção das IRAS no Brasil, com o objetivo de evidenciar o impacto financeiro positivo das ações preventivas, demonstrando como a redução das IRAS pode levar a economias significativas para os sistemas de saúde. Um exemplo notável foram os resultados obtidos em uma pesquisa que estimou a economia obtida em 13 UTIs através da iniciativa de Melhoria da Qualidade "Saúde em Nossas Mãos", implementada no Brasil entre janeiro de 2018 e dezembro de 2020. A economia total gerada pela iniciativa até dezembro de 2020 foi estimada em US\$ 68,8 milhões, com um retorno sobre o investimento (ROI) calculado em 765% (OLIVEIRA et al. 2024). Outro exemplo é o estudo conduzido por Bass e colaboradores (2025), que avaliou a economia de custos de uma iniciativa de melhoria da qualidade voltada à prevenção de IRAS em UTIs. No total,

7.342 casos de IRAS foram prevenidos em UTIs adultas, pediátrica e neonatal, o que resultou em uma economia estimada de Intl\$ 175,3 milhões para o Sistema Único de Saúde (SUS), com um ROI calculado em 890%. Esses achados evidenciam a eficácia e o valor econômico de estratégias bem estruturadas de prevenção.

No sentido de melhorar esta situação epidemiológica envolvendo as IRAS no Brasil, vários hospitais aderiram ao Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS), através do projeto Melhorando a Segurança do Paciente em Larga Escala no Brasil, do Ministério da Saúde. Este projeto teve como principal objetivo a redução das infecções relacionadas a procedimentos invasivos (infecções de corrente sanguínea, pulmonares e urinárias) em 50% nas UTIs dos hospitais selecionados até dezembro de 2020 (BRASIL, 2019). Em 18 meses, o projeto registrou uma redução importante (33,4%) dos casos de IRAS nos 119 hospitais da rede pública que participam da iniciativa, evitando desta forma, 2.888 IRAS e 978 óbitos (BRASIL, 2019), mostrando que iniciativas como esta pode resultar em melhoras significativas para o sistema de saúde no país, bem como para a qualidade de vida dos pacientes.

As IRAS estão associadas a elevados índices de morbimortalidade, redução da qualidade de vida dos pacientes e significativa perda de produtividade. Embora muitos dos custos relacionados a essas infecções sejam de difícil mensuração como os impactos sociais e funcionais de longo prazo, alguns podem ser estimados de forma mais objetiva, incluindo o prolongamento da internação hospitalar, uso de antimicrobianos, procedimentos terapêuticos, exames diagnósticos, investigações de surtos e intervenções cirúrgicas. Apesar da reconhecida relevância epidemiológica e econômica das IRAS, a adesão a medidas preventivas simples e eficazes, como a higienização das mãos (HM), permanece insatisfatória, com taxas de conformidade em torno de 40% (BRASIL, 2009; BRASIL, 2010; NEVES et al., 2006; KUZU et al., 2005). Os resultados de uma pesquisa realizada com 41 profissionais de saúde atuantes em uma UTI de adultos de um hospital de ensino do Mato Grosso demonstraram que, em um total de 1.055 oportunidades de HM, a taxa de adesão foi de apenas 23,98%. Além disso, observou-se que, mesmo quando a prática era realizada, a técnica não era executada de forma adequada (VALIM et al., 2024). Em outro estudo, conduzido em um hospital público universitário de Minas Gerais, a avaliação do desempenho da HM por metodologia indireta revelou médias de adesão de apenas 10% nas UTIs e 15% nas demais clínicas, evidenciando a baixa adesão à prática

em diferentes contextos hospitalares (OSME, 2020). Esse cenário aponta para uma situação preocupante nos hospitais brasileiros em relação ao controle IRAS.

Fatores como a vasta extensão territorial do Brasil e as significativas disparidades culturais e socioeconômicas entre suas regiões, contribuem para a heterogeneidade das condições de saúde, dificultando a implementação de programas de prevenção uniformes em nível nacional. Esses aspectos destacam a necessidade de compreender a prevalência de IRAS em UTIs e seus custos diretos não apenas em nível nacional, mas também dentro dos distintos contextos regionais do país (PADOVEZE; FORTALEZA, 2014). Tendo em vista que esses dados ainda são insuficientemente explorados no Brasil, o presente estudo busca contribuir com evidências que possam subsidiar a implementação de medidas mais eficazes de prevenção e controle de infecções. Os resultados obtidos reforçam a importância de priorizar a adoção dessas medidas, bem como a promoção do uso racional de antimicrobianos. Tais estratégias têm o potencial de reduzir significativamente não apenas a prevalência das IRAS, mas também os custos associados à assistência à saúde, especialmente no atual cenário de escassez de leitos de terapia intensiva nos hospitais brasileiros, realidade a qual é ainda mais crítica nas regiões com menor disponibilidade orçamentária e infraestrutura precária de atenção médica.

Referências Bibliográficas

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Medidas de prevenção de infecção relacionada à assistência à saúde. Série segurança do paciente e qualidade em serviços de saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2017. p. 1-122. Disponível em: <http://www.riocomsaude.rj.gov.br/Publico/MostrarArquivo.aspx?C=pCiWUy84%2BR0%3D>

Agência Nacional De Vigilância Sanitária (BR). Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 7, de 24 de fevereiro de 2010. Brasília: Anvisa; 2010. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_07_2010_COMP.pdf/7041373a-6319-4251-9a03-0e96a72dad3b

Agência Nacional De Vigilância Sanitária (BR). Segurança do paciente em serviços de saúde: higienização das mãos. Brasília: Anvisa; 2009. 105 p.

Agodi A, Barchitta M, Auxilia F, Brusaferrò S, D'Alessandro D, Montagna MT, et al. Building a benchmark through active surveillance of intensive care unit-acquired infections: the Italian network SPIN-UTI. *J Hosp Infect.* 2010 Mar;74(3):258–65. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2009.08.015>

Aguiar LMM, Vieira KD, Oliveira MC, Santos LCS, Brandão MB, Matos E, et al. Perfil de unidades de terapia intensiva adulto no Brasil: revisão sistemática de estudos observacionais. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2021;33(4):624–34.

Allegranzi B, Bagheri Nejad S, Combescure C, Graafmans W, Attar H, Donaldson L, et al. Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2011 Jan 15;377(9761):228–41. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61458-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61458-4)

Almeida Júnior ER. Estudo multicêntrico de infecção de corrente sanguínea e pneumonia nosocomial em pacientes internados em UTIs de adultos no estado de Minas Gerais [dissertação]. Uberlândia: Universidade Federal de Uberlândia; 2021. 102 f. <https://doi.org/10.14393/ufu.di.2021.514>

Almeida VF, Dantas RCC, Ferreira ML, Urzedo JE, Almeida Júnior ER, Royer S, et al. Relationship between antimicrobial use and the highest number of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: a 10-year study. *J Infect Dev Ctries*. 2024 Aug;18(8):1227–32. <https://doi.org/10.3855/jidc.18400>

Alp E, Voss A, Rello J, Zahar JR, Pan A, Daikos GL, et al. Infection control practice in countries with limited resources. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2011 Sep 20;10:36. <https://doi.org/10.1186/1476-0711-10-36>

Alp E, Damani N. Healthcare-associated infections in intensive care units: epidemiology and infection control in low-to-middle income countries. *J Infect Dev Ctries*. 2015 Oct;9(10):1040–5. <https://doi.org/10.3855/jidc.6832>

Balasubramanian R, van Boeckel TP, Carmeli Y, Cosgrove S, Laxminarayan R. Global incidence in hospital-associated infections resistant to antibiotics: an analysis of point prevalence surveys from 99 countries. *PLoS Med*. 2023 Jun 13;20(6):e1004178. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004178>.

Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis*. 2016 May 1;62(10):e51–77. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw118>

Bass LM, de Meireles LHF, Kiriya EJ, et al. Cost savings of a nationwide project preventing healthcare-associated infections in adult, paediatric and neonatal critical care settings in Brazil: a micro-costing study. *BMJ Open*. 2025;15:e097515. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-097515>

Braga IA, Silva MC, Reis ÂC, Rodrigues CS, Nogueira PA, Costa GM, et al. Multi-hospital point prevalence study of healthcare-associated infections in 28 adult intensive care units in Brazil. *J Hosp Infect*. 2018 Sep;99(3):318–24. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2018.03.003>

Braga IA, Silva MC, Reis ÂC, Rodrigues CS, Nogueira PA, Costa GM, et al. Using point prevalence survey to define burden of antimicrobial use among 35 adult intensive

care units in Brazil. *Infect Dis (Lond)*. 2019 Jun;51(6):459–62.

<https://doi.org/10.1080/23744235.2019.1581371>

Brasil. Ministério da Saúde. Quase mil mortes evitadas por projeto desenvolvido em UTIs do SUS. Brasília: Ministério da Saúde; 2019. Disponível em:

<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2019/agosto/quase-mil-mortes-evitadas-por-projeto-desenvolvido-em-utis-do-sus>

Buchman TG, Simpson SQ, Sciarretta KL, Finne KP, Sowers N, Collier M, et al. Sepsis among Medicare beneficiaries: 3. The methods, models, and forecasts of sepsis, 2012–2018. *Crit Care Med*. 2020 Mar;48(3):302–18.

<https://doi.org/10.1097/CCM.00000000000004225>

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Antimicrobial resistance [Internet]. Atlanta: CDC; 2024 Apr 22. Disponível em: <https://www.cdc.gov/antimicrobial-resistance/about/index.html#:~:text=That%20means%20the%20germs%20are,and%20sometimes%20impossible%2C%20to%20treat>.

Ciapponi A, Bardach A, Sandoval MM, Gibbons L, Novillo-Ortiz D, Alcaraz A, et al. Systematic review and meta-analysis of deaths attributable to antimicrobial resistance, Latin America. *Emerg Infect Dis*. 2023 Nov;29(11):2335–44.

<https://doi.org/10.3201/eid2911.230753>

Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS). Hospital-Acquired Condition Reduction Program [Internet]. Baltimore: CMS; 2024 Oct 09. Disponível em:

<https://www.cms.gov/medicare/quality/value-based-programs/hospital-acquired-conditions>

Combes A, Luyt CE, Trouillet JL, Gibert C, Voiriot G, Forel JM, et al. Incidence and outcome of polymicrobial ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2002

May;121(5):1618–23. <https://doi.org/10.1378/chest.121.5.1618>

Costa ALP, Silva Junior ACS. Resistência bacteriana aos antibióticos e saúde pública: uma breve revisão de literatura. *Estação Científica (UNIFAP)*. 2017;7(2):45–57.

<https://doi.org/10.18468/estcien.2017v7n2.p45-57>

Curcio D, García G, González P, Luján M, Perdomo M, Sánchez C, et al. Antibiotic prescription in intensive care units in Latin America. *Rev Argent Microbiol.* 2011 Jul;43(3):203–11. <https://doi.org/10.1590/s0325-75412011000300007>

Curcio D, García G, González P, Luján M, Perdomo M, Sánchez C, et al. Prescription of antibiotics in intensive care units in Latin America: an observational study. *J Chemother.* 2009 Nov;21(5):527–34. <https://doi.org/10.1179/joc.2009.21.5.527>

Deka S, Thakur D, Sharma D, Bora R, Hazarika R, Choudhury D, et al. High prevalence of antibiotic-resistant Gram-negative bacteria causing surgical site infection in a tertiary care hospital of Northeast India. *Cureus.* 2020;12(10):e12208. <https://doi.org/10.7759/cureus.12208>

Evans HL, Lefrak SN, Lyman J, Smith RL, Chong TW, McElearney AS, et al. Cost of Gram-negative resistance. *Crit Care Med.* 2007 Jan;35(1):89–95. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000251496.61520.75>

Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). Sepsis: a maior causa de morte nas UTIs [Internet]. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2021 Ago 13 [citado 2024 fev 14]. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/sepsis-maior-causa-de-morte-nas-utis/>

Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kissoon N. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med.* 2018 Mar;6(3):223–30. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30063-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30063-8)

Fortaleza CMCB, Freire MP, Lessa FC, Menezes FG, Ferraz LN, Nogueira JM, et al. Multi-state survey of healthcare-associated infections in acute care hospitals in Brazil. *J Hosp Infect.* 2017 Jun;96(2):139–44. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2017.03.024>

Furtado DMF, Lima ACS, Oliveira JCG, Corrêa JB, Souza AS, Cardoso CV, et al. Consumo de antimicrobianos e o impacto na resistência bacteriana em um hospital público do estado do Pará, Brasil, de 2012 a 2016. *Rev Pan-Amaz Saude.* 2019;10:e201900041. <https://doi.org/10.5123/S2176-6223201900041>

Garcia JVAS, Comarella L. O uso indiscriminado de antibióticos e as resistências bacterianas. *Cad Saúde Desenv.* 2021;10(18):78–87. Disponível em: <https://www.cadernosuninter.com/index.php/saude-e-desenvolvimento/article/view/866>

Gonçalves IR. *Acinetobacter baumannii* resistente aos carbapenêmicos em Minas Gerais: epidemiologia hospitalar, multirresistência e disseminação de clones de alto risco [tese]. Uberlândia: Universidade Federal de Uberlândia; 2020. 89 f. <https://doi.org/10.14393/ufu.te.2020.719>

Guest JF, Keating T, Gould D, Wigglesworth N. Modelling the annual NHS costs and outcomes attributable to healthcare-associated infections in England. *BMJ Open.* 2020;10:e033367. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-033367>

Hijazi K, Joshi C, Gould IM. Challenges and opportunities for antimicrobial stewardship in resource-rich and resource-limited countries. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2019 Aug;17(8):621–34. <https://doi.org/10.1080/14787210.2019.1640602>

Instituto Latino-Americano para Estudos da Sepse. *Sepse: um problema de saúde pública.* Brasília: Conselho Federal de Medicina; 2015. Disponível em: <http://biblioteca.cofen.gov.br/wp-content/uploads/2015/10/livro-um-problema-desaude-publica.pdf>

Kanj SS, Kanafani ZA, Matar GM, Daoud Z, Ghaith DM, Al Mousa H, et al. Clinical data from studies involving novel antibiotics to treat multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2022;60(6):106633. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2022.106633>

Kaye KS, Pogue JM. Infections caused by resistant Gram-negative bacteria: epidemiology and management. *Pharmacotherapy.* 2015 Oct;35(10):949–62. <https://doi.org/10.1002/phar.1636>

Kuzu N, Ergin A, Kara A, Bozkurt G, Pala K, Ozturk R, et al. Compliance with hand hygiene and glove use in a university-affiliated hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005 Mar;26(3):312–5. <https://doi.org/10.1086/502545>

- Kollef MB, Burnham CA. Ventilator-associated pneumonia: the role of emerging diagnostic technologies. *Semin Respir Crit Care Med*. 2017 Jun;38(2):253–63. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1599224>
- Leal MA, Freitas-Vilela AA. Costs of healthcare-associated infections in an intensive care unit. *Rev Bras Enferm*. 2021;74(1):e20200275. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2020-0275>
- Leal R, Nunes CP. Pneumonia associada à ventilação mecânica em pacientes internados nas unidades de terapia intensiva. *Rev Med Família Saúde Ment*. 2019;1(1).
- Li XZ, Plésiat P, Nikaido H. The challenge of efflux-mediated antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Rev*. 2015 Apr;28(2):337–418. <https://doi.org/10.1128/CMR.00117-14>
- Lü Y, Chen L, Liu S, He M, Xu Y, Wei J, et al. A multi-center nested case-control study on hospitalization costs and length of stay due to healthcare-associated infection. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018 Dec 19;7(1):99. <https://doi.org/10.1186/s13756-018-0386-1>
- Lynch JP 3rd, Clark NM, Zhanel GG. Infections due to *Acinetobacter baumannii* calcoaceticus complex: escalation of antimicrobial resistance and evolving treatment options. *Semin Respir Crit Care Med*. 2022 Feb;43(1):97–124. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1741019>
- Machado LG. Infecções relacionadas à assistência à saúde em unidades de terapia intensiva de adultos no Brasil: estudo multicêntrico da prevalência, fatores de risco e consumo de antimicrobianos [tese]. Uberlândia: Universidade Federal de Uberlândia; 2024. 86 f. <https://doi.org/10.14393/ufu.te.2022.5341>
- Machado LG, Souza DCC, Almeida VF, Dantas RCC, Ferreira ML, Urzedo JE, et al. Towards an update on the antimicrobial use in adult care units in Brazil: insights from multi-hospital prevalence study. *J Med Microbiol*. 2024 Oct;73(10). <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001908>

Maki DG, Zervos MJ. Health care–acquired infections in low- and middle-income countries and the role of infection prevention and control. *Infect Dis Clin North Am*. 2021 Sep;35(3):827–39. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2021.04.014>

Martins AF, Ribeiro RA, Pires J, Lima KC, Picão RC, Lincopan N. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* producing the OXA-23 enzyme: dissemination in Southern Brazil. *Infection*. 2009 Oct;37(5):474–6. <https://doi.org/10.1007/s15010-009-9003-9>

Martins P. Epidemiologia das infecções hospitalares em centro de terapia intensiva de adulto [dissertação]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2006.

Meireles MAOM. Uso de antimicrobianos e resistência bacteriana: aspectos socioeconômicos e comportamentais e seu impacto clínico e ecológico [monografia]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2008. 47 f.

Moreira MC, Silva LT, Santos RF, Almeida JC, Oliveira PN, Costa RM, et al. Prevenção da pneumonia associada à ventilação mecânica. *Braz J Implant Health Sci*. 2024;6(8):3787–806. <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n8p3787-3806>

Moreira MR, Cavalcante FS, Souza MA, Silva VL, Nascimento Júnior PL, Santos SR, et al. Antimicrobial use, incidence, etiology and resistance patterns in bacteria causing ventilator-associated pneumonia in a clinical-surgical intensive care unit. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2013 Jan-Feb;46(1):39–44. <https://doi.org/10.1590/0037-868216722013>

Mota EC, Oliveira SP, Silveira BRM, Silva PLN, Oliveira AC. Incidência da pneumonia associada à ventilação mecânica em unidade de terapia intensiva. *Medicina (Ribeirão Preto)* [Internet]. 2017 Feb 16

Neves ZCP, Leal MC, Silva NC, Figueiredo RM, Fernandes MGM, Souza SR. Higienização das mãos: o impacto de estratégias de incentivo à adesão entre profissionais de saúde de uma unidade de terapia intensiva neonatal. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2006 Jul-Aug;14(4):546–52. <https://doi.org/10.1590/S0104-11692006000400012>

Oliveira ABS, Sacilotto GH, Neves MFB, Silva AHN, Moimaz TA, Gandolfi JV, et al. Prevalence, outcomes, and predictors of multidrug-resistant nosocomial lower respiratory tract infections among patients in an ICU. *J Bras Pneumol*. 2023;49(1):e20220235. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20220235>

Oliveira J, Reygaert WC. Gram-negative bacteria [Internet]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan– [updated 2023 Aug 8]. PMID: 30855801.

Oliveira MP, Ferrari RA. Pneumonia associada à ventilação mecânica: conhecimento da equipe de enfermagem de unidades pediátricas. *Enferm Foco*. 2023;14:e-202302. <https://doi.org/10.21675/2357-707X.2023.v14.e-202302>

Oliveira RSM, Conceição KS, Jacob RDES, Araújo AAB, Silva BZ, Teixeira PHM, et al. Impacto das infecções por bactérias multirresistentes em unidades de terapia intensiva. *Braz J Implant Health Sci*. 2025;7(4):705–15. <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n4p705-715>

Oliveira RMC, Silva RS, Souza AM, Santos JF, Pereira LM, Costa FG, et al. Estimating the savings of a national project to prevent healthcare-associated infections in intensive care units. *J Hosp Infect*. 2024 Jan;143:8–17. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2023.10.001>

Osme SF. Impacto dos custos, infraestrutura para higienização das mãos e magnitude das infecções relacionadas à assistência à saúde em hospital de referência de Minas Gerais [tese]. Uberlândia: Universidade Federal de Uberlândia; 2020. 132 f. <https://doi.org/10.14393/ufu.te.2020.181>

Osme SF, Oliveira AC, Lima RM, Santos FG, Pereira JL, Almeida DS, et al. Financial impact of healthcare-associated infections on intensive care units estimated for fifty Brazilian university hospitals affiliated to the unified health system. *J Hosp Infect*. 2021 Mar;117:96–102. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2021.08.012>

Padoveze MC, Dall’Agnol CM, Rocha MOC, Teixeira CM, Godoy S, Fortes CQ, et al. Structure for prevention of health care-associated infections in Brazilian hospitals: a countrywide study. *Am J Infect Control*. 2016 Jan;44(1):74–9. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2015.08.004>

Padoveze MC, Fortaleza CMCB. Healthcare-associated infections: challenges to public health in Brazil. *Rev Saude Publica*. 2014;48(6):996–1001.

<https://doi.org/10.1590/s0034-8910.2014048004825>

Pan American Health Organization (PAHO). Implementation of programs for the prevention and control of healthcare-associated infections. 2023. Disponível em:

<https://www.paho.org/en/implementation-programs-prevention-and-control>

Pinho LL, Silva JR, Almeida TF, Santos MG, Oliveira CP, Ferreira RL, et al. Uso indiscriminado de antibióticos e o risco de resistência bacteriana: revisão de literatura.

Braz J Implant Health Sci. 2024;6(1):438–52. <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n1p438-452>

Pittet D, Allegranzi B, Sax H, Dharan S, Pessoa-Silva CL, Donaldson L, et al. Infection control as a major World Health Organization priority for developing countries. *J Hosp Infect*. 2008 Dec;68(4):285–92. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2007.12.013>

Porto APM, Goossens H, Versporten A, Costa SF; Brazilian Global-PPS Working Group. Global point prevalence survey of antimicrobial consumption in Brazilian hospitals. *J Hosp Infect*. 2020 Feb;104(2):165-171.

<https://doi.org/10.1016/j.jhin.2019.10.016>

Prescott HC, O'Brien JM. Prevention of ventilator-associated pneumonia in adults. *F1000 Med Rep*. 2010 Feb 24;2:15. <https://doi.org/10.3410/M2-15>

Prestinaci F, Pezzotti P, Pantosti A. Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon. *Pathog Glob Health*. 2015;109(7):309-18.

<https://doi.org/10.1179/2047773215Y.0000000030>

Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2000 Aug;21(8):510-5. <https://doi.org/10.1086/501795>

Roberts RR, Hota B, Ahmad I, Scott RD, Foster SD, Abbasi F, et al. Hospital and societal costs of antimicrobial-resistant infections in a Chicago teaching hospital:

implications for antibiotic stewardship. *Clin Infect Dis*. 2009 Oct 15;49(8):1175-84. <https://doi.org/10.1086/605711>

Rocha JMR, Dutra ASS, Dutra RFF, Pessoa IA, Damasceno RM, Parente EP, Paula BM, Bastos VM, Lima EWNC. Uso irracional de antibióticos e a resistência bacteriana no tratamento de doenças infecciosas negligenciadas: uma revisão de literatura. *Braz J Implant Health Sci*. 2024;6(6):470–90. <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n6p470-490>

Rosenthal MB. Nonpayment for performance? Medicare's new reimbursement rule. *N Engl J Med*. 2007 Oct 18;357(16):1573-5. <https://doi.org/10.1056/NEJMp078184>

Rosenthal VD, Guzman S, Safdar N. Reduction in nosocomial infection with improved hand hygiene in intensive care units of a tertiary care hospital in Argentina. *Am J Infect Control*. 2005 Sep;33(7):392-7. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2005.03.002>

Rosenthal VD, Maki DG, Mehta Y, Higuera F, Ercole A, Weinstein RA, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 45 countries for 2012-2017: Device-associated module. *Am J Infect Control*. 2020 Apr;48(4):423–32. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2019.08.023>

Rosolem MM, Rabello LSCF, Leal JV, Soares M, Lisboa T, Salluh JIF. Entendendo o conceito PIRO: da teoria à prática clínica; parte 2. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2010;22(1):64-8. <https://doi.org/10.1590/S0103-507X2010000100011>

Rossi I, Fernandes MR, Miranda KC, Marques EA, de Souza JT, Carvalho-Assef AP, et al. Outbreaks of colistin-resistant and colistin-susceptible KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in a Brazilian intensive care unit. *J Hosp Infect*. 2016 Dec;94(4):322-9. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2016.08.019>

Sabino SS, Santos MM, Silva CV, Souza MS, Silva MC, Reis CM, et al. Infections and antimicrobial resistance in an adult intensive care unit in a Brazilian hospital and the influence of drug resistance on the thirty-day mortality among patients with bloodstream infections. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2020 Jan-Feb;53:e20190106. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0106-2019>

Santos MEN, Souza Neto RD, Romeu WROG, Bezerra GD, Braga ST, Pinheiro WR. O impacto econômico das internações por sepse no país. *Rev Recien - Rev Cient Enferm*. 2022;12(37):115–24. <https://doi.org/10.24276/rrecien2022.12.37.115-124>

Scott RD 2nd, Culler SD, Baggs J, Reddy SC, Slifka KJ, Magill SS, et al. Measuring the direct medical costs of hospital-onset infections using an analogy costing framework. *Pharmacoeconomics*. 2024 Oct;42(10):1127-44. <https://doi.org/10.1007/s40273-024-01400-z>

Scott RD. The direct medical costs of healthcare-associated infections in U.S. hospitals and the benefits of prevention. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention; 2009.

Silva Arad A, Silva TCD, Bom GJT, Vasconcelos RMB, Junior RS. Agentes de pneumonia associada à ventilação mecânica em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal brasileiras - uma revisão sistemática. *Braz J Infect Dis*. 2018 Jul-Aug;22(4):338-44.

Silva E, Soares M, Tierno PFG, Gomes BCA, Sogayar AC, Pereira GJA, et al. Prevalence and outcomes of infections in Brazilian ICUs: a subanalysis of EPIC II study. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2012 Apr-Jun;24(2):143-50. <https://doi.org/10.1590/S0103-507X2012000200008>

Valim MD, Reis GF, Santos BDS, Goulart LS, Bortolini J, Cardoso JDC. Adesão à técnica de higiene das mãos: estudo observacional. *Acta Paul Enferm*. 2024;37:eAPE001262. <https://doi.org/10.37689/acta-ape/2024AO0001262>

Vandewoude K, Blot S, Depuydt P, Benoit D, De Bacquer D, Vogelaers D, et al. Invasive aspergillosis in critically ill patients: attributable mortality and excesses in length of ICU stay and ventilator dependence. *J Hosp Infect*. 2004 Apr;56(4):269-76. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2004.01.006>

Vilar-Compte D, Camacho-Ortiz A, Ponce-de-León S. Infection control in limited resources countries: challenges and priorities. *Curr Infect Dis Rep*. 2017 May;19(5):20-32. <https://doi.org/10.1007/s11908-017-0572-y>

Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. JAMA. 2009 Dec 2;302(21):2323-9. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1754>

Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European prevalence of infection in intensive care (EPIC) study. EPIC International Advisory Committee. JAMA. 1995 Aug 9;274(8):639-44.
<https://doi.org/10.1001/jama.1995.03530080055041>

Wang YC, Chen HL, Lee NY, Lee CC, Chen PY, Chang CM, et al. Is polymicrobial bacteremia an independent risk factor for mortality in *Acinetobacter baumannii* bacteremia? J Clin Med. 2020 Jan 6;9(1):153. <https://doi.org/10.3390/jcm9010153>

World Health Organization. Guidelines on Hand Hygiene in Health Care. First Global Patient Safety Challenge Clean Care is Safer Care. Geneva: WHO Press; 2009. 270 p.

World Health Organization. Global report on infection prevention and control. Geneva: WHO; 2024. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240051164>

Zaragoza R, Ramírez P, López-Pueyo MJ. Infección nosocomial en las unidades de cuidados intensivos. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2014;32(5):320–7.
<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2014.02.006>

Zheng C, et al. Clinical characteristics and risk factors of polymicrobial *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. Antimicrob Resist Infect Control. 2020;9(1):76.
<https://doi.org/10.1186/s13756-020-00741-6>

Zhong L, et al. Clinical characteristics, risk factors and outcomes of mixed *Candida albicans*/bacterial bloodstream infections. BMC Infect Dis. 2020;20:810.
<https://doi.org/10.1186/s12879-020-05536-z>

CAPÍTULO 2- ARTIGO 1

*Update on Mixed Infections Acquired in Adult Intensive Care Units in Brazil: Insights
from a Multicenter Prevalence Study*

Update on Mixed Infections Acquired in Adult Intensive Care Units in Brazil: Insights from a Multicenter Prevalence Study

Original Article

Natália Ludendorff Keyrouz¹; Luiz Gustavo Machado¹; Elias Rodrigues de Almeida Júnior¹; Daiane Silva Resende¹; Iolanda Alves Braga¹; Caio Augusto Martins Aires²; Lícia Ludendorff Queiroz¹; Cristiane Silveira Brito¹; Paulo P. Gontijo Filho¹; Rosineide Marques Ribas^{*1}

1 Laboratory of Molecular Microbiology, Universidade Federal de Uberlândia

2 Departamento de Ciências da Saúde, Universidade Federal Rural do Semi-Árido

Funding sources: National Council for Scientific and Technological Development (CNPq)/ Decit/SECTICS/MS and Minas Gerais State Agency for Research and Development FAPEMIG; Foundation for the Coordination of Higher Education Personnel Improvement (CAPES).

***Corresponding author:**

Federal University of Uberlândia, Institute of Biomedical Sciences, Laboratory of Molecular Microbiology. Av. Pará, 1720, Umuarama, Uberlândia-MG. 38405-320. Brazil. Tel.: 55 (34) 3225 8574.

E-mail: rosi_ribas@yahoo.com.br <https://orcid.org/0000-0001-9295-6832>

1. ABSTRACT

Background: Infections caused by multiple microorganisms pose a greater challenge for the control, prevention, and treatment of healthcare-associated infections (HAIs). The aim of this study was to provide updated data on HAIs in Brazilian adult intensive care units (ICUs), focusing on monomicrobial and mixed infections. **Methods:** This was an observational, 24-hour point prevalence study including 57 Brazilian adult ICUs. Hospitals were randomly selected from national lists by type and size to ensure representativeness of Brazil. Data were collected per standard protocols with consent from hospital administrators between 2016 and 2019. **Findings:** Among all ICU-acquired HAI cases (N=102 patients), 83.3% involved monomicrobial infections, while 16.7% (17 patients) had mixed infections. The regions Southeast and South showed the highest frequencies of ICU-acquired HAIs (78.1% and 77.8%, respectively). Within the 53.1% of episodes with microbiological confirmation, 15.8% had mixed etiology. Pneumonia was the most prevalent infection, comprising 38% of monomicrobial and 50% of mixed episodes. Gram-negative bacilli dominated, representing 55.8% of all cases and 64.9% of mixed cases. **Conclusion:** Although mixed infections are uncommon, they significantly impact high-risk patients. This study thus offers a snapshot into the distribution of these HAIs across adult ICUs in Brazil.

Keywords: Mixed infection; Monomicrobial infection; Adult Intensive Care Unit; Healthcare-associated infection; Multi-centric study.

2. INTRODUCTION

Given the complex and multifactorial nature of the Healthcare-associated infections (HAIs), the lack of information on their prevalence, incidence, and etiology makes it nearly impossible to develop effective infection prevention and control programs, particularly in low- and middle-income countries like Brazil ⁽¹⁻³⁾.

Results from retrospective and prospective studies in adult ICUs in Brazil revealed total HAI frequencies ranging from 40.6% to 61.6%, and when these data are broken down by the main types of HAIs, we find that the frequency of pneumonia is extremely high, particularly ventilator-associated pneumonia (VAP), ranking first among healthcare-associated infections ⁽⁴⁻⁶⁾.

Lamentably, infections caused by multiple pathogens have become an additional challenge for the control and prevention of these infections, as well as for achieving appropriate antimicrobial treatment. Previous studies have reported rates of 34.8% and 48% for mixed infections in episodes of bloodstream infection (BSI) and VAP with microbiological confirmation, respectively ^(7,8).

To prevent HAIs, it is crucial that Government officials, healthcare professionals, scientists, and other authorities have access to national-level information on HAIs, which can help improve infection prevention and control strategies in our country ⁽⁹⁻¹²⁾.

Therefore, our aim was to report updated data on HAIs in adult ICUs in Brazil, focusing on both monomicrobial and mixed infections and their etiology.

3. METHODS

3.1 Selection of participating facilities and data collection

This was an observational, 24-hour point prevalence study including 57 adult ICUs (45 Medical Surgical ICUs and 12 Coronary ICUs). Participating hospitals were selected by random sampling from national lists, ranked by type and size, to ensure optimal representativeness of Brazil.

Data were collected according to standard protocols, with information gathered following consent from hospital administrators between 2016 and 2019. All patients present in the ICU on the data collection day were included; those temporarily absent from their unit (e.g., undergoing diagnostic procedures) were also included. Collected data encompassed age, sex, length of stay in hospital and ICU, diagnosis, comorbidities, etiology, antimicrobial use, and resistance profile. All infection cases were diagnosed by the attending physician.

In this study, mixed infections were defined as infections in which two or more microorganisms differing in kingdom, genus, or species are present simultaneously at the same body location, sharing an environment. ^(13,14)

3.2 Data analysis

The data were generated with descriptive statistics according to the type of variable. A value of $p \leq 0.05$ was considered significant. The normality of the data was tested with the Shapiro-Wilk and Kolmogorov Smirnov tests. For quantitative variables, Student's t test was used for parametric distributions and the Mann-Whitney U Test for non-parametric distributions. Statistical analyzes were performed using the Graph-PadPrism program version 9 (Graph-Pad Software, San Diego, CA).

4. RESULTS

The Table I presents the frequency of patients with HAI obtained on the corresponding day and the episodes of HAIs acquired in ICUs according to Brazilian regions. A total of 664 patients were included in the study, with an overall frequency of patients with HAI at 47.7%, of which 68.1% acquired the infection in the ICU. When the analysis was conducted by region, the Southeast and South regions had the highest frequencies, with 78.1% and 77.8%, respectively. 53.1% of the HAI episodes acquired in the ICU had microbiological confirmation, with emphasis on the Northeast (71.0%) and South (80.0%) regions, of which around 16.0% were of mixed etiology. The region with the highest frequency of mixed infection were South with 37.5%. Among the total ICU-acquired HAI cases (N=102 patients), 83.3% involved monomicrobial infections, while 16.7% (17 patients) had mixed infections (Table III).

The rate of episodes by infection site is shown in Figure 1. Among the overall HAI episodes, we found that pneumonia was the most prevalent infection (49%), followed by bloodstream infection (31%), urinary tract infection (10%), and surgical site infection (7%). Regarding ICU-acquired HAI episodes with monomicrobial infections, pneumonia remained the most prevalent infection at 38%, followed by BSI at 37%. Among mixed infections, pneumonia represented 50% of cases, while BSI accounted for 42%.

A summary of ICU-acquired HAI episodes and their concomitant infections is illustrated in Figure 2. The most frequently observed combinations among those who were infected before ICU admission were pneumonia and BSI, with 11 combinations (Fig. 2A), and 26 combinations in those with HAI acquired in the ICU (Fig. 2B).

Regarding the simultaneous presence of 3 consecutive episodes, it was observed in 1,5% of the cases acquired before ICU admission and 3,5% ICU-acquired cases.

The most frequent microorganisms in monomicrobial and mixed etiologies acquired in the ICU are listed in Table II. Across a total of 152 episodes, 181 organisms were identified, with Gram-negative bacilli being the most frequently documented (55.8%), and non-fermenting Gram-negative bacilli representing 52.5% of these episodes. Mixed infections accounted for 57 microorganisms in a total of 24 episodes, with Gram-negative bacilli representing 64.9% of the cases, where non-fermenting Gram-negative bacilli were the most frequent (51.3%), followed by Enterobacterales (21.6%). Gram-positive bacteria were identified in 35.1% of the mixed episodes, with *Staphylococcus aureus* being the most prevalent (45%). Additionally, *Candida spp.* accounted for 8.3% of all infection episodes.

The duration of hospitalization and its association with monomicrobial and mixed ICU-acquired HAIs are outlined in Table III. Although no significant differences were observed when comparing patients with monomicrobial versus mixed ICU-acquired infections, a noteworthy trend was identified regarding hospitalization time. The average patient age was relatively low, approximately 56 years. Interestingly, patients had brief hospital stays prior to ICU admission but remained in the ICU for extended periods, with an average ICU stay of 19 days for those with monomicrobial infections and 16 days for those with mixed infections.

5. DISCUSSION

HAIs are among the most significant threats to patient safety, leading to increased mortality and morbidity, longer hospital stays, higher costs, and increased use of antimicrobials, while also contributing to the emergence of antibiotic-resistant

pathogens⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. The prevalence of ICU-acquired HAIs in the present study was higher than that reported in previous studies conducted in Brazil. Unfortunately, these high rates can be particularly attributed to the lack of an effective national infection control policy, inadequate infection control practices, lack of active surveillance, and shortage of healthcare professionals in hospitals, as well as a critical lack of resources allocated to healthcare ^(10, 18, 19). Therefore, our results align with previous studies reporting a high burden of HAIs in adult acute-care hospitals in low- and middle-income countries ^(1,4,5,20).

Based on infections with defined microbiological criteria, a relevant finding was the etiology of infections, with a higher prevalence of Gram-negative bacteria compared to Gram-positive. The majority of infections (84.2%) were caused by a single microorganism, predominantly Gram-negative, as reported in recent decades in hospitals in developing countries ^(4,20-22). One possible cause may be related to the ease of dissemination of these microorganisms, in addition to previously mentioned factors.

However, information on the mixed etiology of HAIs in Brazil remains limited. In this study, mixed etiology accounted for 16.7% of ICU-acquired HAI cases with positive microbiology results. Among patients with mixed infections, 37.3% of the episodes were cases of pneumonia, and 27.7% were bloodstream infections. The significance of these infections is highlighted in numerous recent publications, as they are considered among the most severe infections with poorer prognoses for ICU patients, particularly those caused by Gram-negative bacilli ^(8,14,21,23). Furthermore, our data confirm the scale of the problem posed by these HAIs in adult ICUs in Brazil, as we observed that patients with microbiologically diagnosed infections have prolonged ICU stays (approximately 19 days). This extended hospitalization directly impacts healthcare costs, especially when these infections are caused by resistant microorganisms ^(24,25,26). Our results confirm that the lungs and bloodstream were the sites with the highest number

of confirmed episodes and, in addition to being the most frequent in ICUs, are associated with poorer prognosis, significantly impacting patient mortality ^(19,27,28). Although the majority of episodes were monomicrobial, 20% of pneumonia cases had a mixed etiology. Our study also detected 26 combinations of pneumonia and bloodstream infections among ICU-acquired HAIs. These results suggest that the frequent and elevated use of concurrent procedures promotes the acquisition of these infections, particularly the simultaneous use of central venous catheters and mechanical ventilation.

The limitations of this study include those inherent to prevalence studies, such as the lack of follow-up of subjects and the inability to account for post-discharge HAIs. On the other hand, some strengths should be highlighted. Hospitals were randomly selected, data were collected by a team that included trained nurses, and hospitals from all major regions of Brazil were included.

6. CONCLUSIONS

In conclusion, from a global perspective, our study enriches the understanding of HAIs in adult ICUs in Brazil, providing a snapshot of the distribution of these HAIs, regrettably with either no microbiological criteria. We reaffirm that mixed infections are uncommon but have a significant impact on high-risk patients.

COMPETING INTERESTS

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

ACKNOWLEDGEMENTS

We acknowledge all the hospitals that were invited and consented to participate in this study, as well as the staff members for their collaboration.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

Main Executor – Natália L. Keyrouz; Contact with co-participating hospitals – Luiz Gustavo Machado, Daiane Resende, Iolanda Braga; Data collect – Natália L. Keyrouz, Elias Rodrigues, Luiz Gustavo, Daiane Resende, Caio Aires, Lícia L. Queiroz, Cristiane Brito; Data analysis and statistics – Natália L. Keyrouz, Elias Rodrigues; Manuscript writing – Natália L. Keyrouz, Rosineide Ribas; Final manuscript review – Rosineide Ribas, Paulo Gontijo-Filho

7. REFERENCES

1. ALLEGIANZI, B., et al. (2011). "Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis." *The Lancet*, 377(9761), 228–241. [https://doi:10.1016/S0140-6736\(10\)61458-4](https://doi:10.1016/S0140-6736(10)61458-4)
2. WHO, World Health Organization. Key facts and figures: world hand hygiene day 2021. 2021. <https://www.who.int/campaigns/world-hand-hygiene-day/2021/key-facts-and-figures>
3. VILAR-COMPTE, D.; CAMACHO-ORTIZ, A.; PONCE-DE-LEÓN, S. Infection control in limited resources countries: Challenges and priorities. *Current Infectious Disease Reports*, Philadelphia, v.19, n. 5, p. 20, May 2017. <https://doi:10.1007/s11908-017-0572-y>
4. BRAGA, I.A., et al. Multi-hospital point prevalence study of healthcare-associated infections in 28 adult intensive care units in Brazil. *J Hosp Infect*. 2018 Jul;99(3):318-324. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2018.03.003>
5. SILVA E., et al. Prevalence and outcomes of infections in Brazilian ICUs: a subanalysis of EPIC II study. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2012; 24:143-150. <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-507X2012000200008>
6. ZARAGOZA, R.; RAMÍREZ, P.; LÓPEZ-PUEYO, M. Infección nosocomial em las unidades de cuidados intensivos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, v. 32, n. 5, p. 320-327, feb. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2014.02.006>
7. ZHONG, L., et al. Clinical characteristics, risk factors and outcomes of mixed *Candida albicans*/bacterial bloodstream infections. *BMC Infect Dis* 20, 810 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05536-z>

8. COMBES, A., et al. Incidence and outcome of polymicrobial ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002; 121:1618–1623 <https://doi.org/10.1378/chest.121.5.1618>
9. WEINSTEIN, R.A, et al. Infection-control report cards—securing patient safety. *N Engl J Med.* 2005 Jul 21;353(3):225–7. doi: 10.1056/NEJMp058073
10. JARVIS, W. R. Benchmarking for prevention: the Centers for Disease Control and Prevention’s National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system experience. *Infection, München, Sup. 2*, p. 44-48, Dec. 2003. [https://doi: 10.1007/s15010-003-8231-7](https://doi.org/10.1007/s15010-003-8231-7)
11. PITTET, D. et al. Infection control as a major World Health Organization priority for developing countries. *The Journal of Hospital Infection, New York*, v. 68, n. 4, p.285-292, Apr. 2008. [https://doi:10.1016/j.jhin.2007.12.013](https://doi.org/10.1016/j.jhin.2007.12.013)
12. BECKER, C. Full disclosure. CDC to give guidelines for reporting infection rates. *Mod Healthc.* 2005 Feb 28;35(9):8-9. PMID: 15771046.
13. SOLL, D.R. Mixed Mycotic Infections. In: Brogden KA, Guthmiller JM, editors. *Polymicrobial Diseases*. Washington (DC): ASM Press; 2002. Chapter 17.
14. XIE, B., et al (2020). Epidemiology and Drug Resistance Analysis of Mixed Infection in Orthopedic Surgical Sites. *Surgical Infections*. doi:10.1089/sur.2019.276
15. BLOT, Stijn et al. Healthcare-associated infections in adult intensive care unit patients: Changes in epidemiology, diagnosis, prevention and contributions of new technologies. *Intensive and Critical Care Nursing*, v. 70, p. 103227, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.iccn.2022.103227>
16. QUILLICI, M. C. B., et al. (2021). Exploring the staphylococcus aureus in patients infected of the tertiary-care university hospital: results of the retrospective cohort study. *Revista Brasileira Multidisciplinar*, 24(1), 79-88.

<https://doi.org/10.25061/2527-2675/ReBraM/2021.v24i1.926>

17. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Medidas de Prevenção de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. Brasília: **Anvisa**, 2017.
18. DELLINGER, R. P. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Critical Care Medicine*, Berlin, v. 41, n. 2, p. 580-637, Feb. 2013. <https://doi:10.1097/CCM.0b013e31827e83af>
19. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Critérios diagnósticos de infecções relacionadas à assistência à saúde. Brasília, DF: ANVISA, 2013a.
https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/criterios_diagnosticos_infeccoes_assistencia_saude.pdf
20. SABINO, S.S., et al. Infections and antimicrobial resistance in an adult intensive care unit in a Brazilian hospital and the influence of drug resistance on the thirty-day mortality among patients with bloodstream infections. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 53, p. e20190106, 2020. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0106-2019>
21. HIDRON, A.I., et al. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006–2007. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29:996–1011._doi: 10.1086/591861
22. FORTALEZA, C. M. C. B. et al. Multi-state survey of healthcare-associated infections in acute care hospitals in Brazil. *Journal of Hospital Infection*, Volume 96, Issue 2, 139 – 144 doi: 10.1016/j.jhin.2017.03.024

23. BOUZA, E., et al. Mixed bloodstream infections involving bacteria and *Candida* spp. *J Antimicrob Chemother.* 2013 Aug;68(8):1881-8. doi: 10.1093/jac/dkt099. Epub 2013 Mar 27. PMID: 23535881.
24. OSME, S.F., Souza JM, Osme IT, Almeida APS, Arantes A, Mendes-Rodrigues C, et al. Financial impact of healthcare-associated infections on intensive care units estimated for fifty Brazilian university hospitals affiliated to the unified health system. *J Hosp Infect.* 2021;117:96-102. doi: 10.1016/j.jhin.2021.08.012
25. JIA, H.; LI, L., et al. Impact of Healthcare-Associated Infections on Length of Stay: A Study in 68 Hospitals in China. *Biomed Res Int.* 2019;2019:2590563. doi: 10.1155/2019/2590563
26. DAIKOS, G. L. et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Washington, v. 58, n. 4, p. 2322-2328, 2014. <https://doi.org/10.1128/AAC.02166-13>
27. LAUPLAND, K. B. et al. Population-based assessment of intensive care unit-acquired bloodstream infections in adults: Incidence, risk factors, and associated mortality rate. *Critical Care Medicine*, v. 30, n. 11, p. 2462-2467, 2002. <https://doi.org/10.1097/00003246-200211000-00010>
28. LÜ, Y., et al. A multi-center nested case-control study on hospitalization costs and length of stay due to healthcare-associated infection. *Antimicrobial Resistance and Infection Control* 2018;7:99. <https://doi.org/10.1186/s13756-018-0386-1>.

8. TABLES AND FIGURES

Table I. Frequency of patients with HAI and the prevalence of HAI episodes acquired in the ICU across different regions of Brazil.

Regions	Enrolled Patients (N)	Patients with HAI N (%)	Patients with ICU- acquired HAI N (%)	Episodes of ICU-acquired HAI (N)	Episodes of ICU- acquired HAI with microbiological criteria N (%)	Episodes of monomicrobial ICU- acquired infections N (%)	Episodes of mixed ICU- acquired infections N (%)
North	59	40 (67.8)	19 (47.5)	23	12 (52.2)	12 (100.0)	0 (0.0)
North East	123	50 (40.7)	26 (52.0)	31	22 (71.0)	22 (100.0)	0 (0.0)
Midwest	60	31 (51.7)	18 (58.1)	18	2 (11.1)	2 (100.0)	0 (0.0)
Southeast	409	187 (45.7)	146 (78.1)	204	108 (52.9)	87 (80.6)	21 (19.4)
South	13	9 (69.2)	7 (77.8)	10	8 (80.0)	5 (62.5)	3 (37.5)
Total	664	317 (47.7)	216 (68.1)	286	152 (53.1)	128 (84.2)	24 (15.8)

¹ **HAI:** Healthcare-Associated Infections

² **ICU:** Intensive Care Unit

Table II. Microbiology of HAIs ICU-acquired episodes, sorted by monomicrobial and mixed cases in prevalence study in Brazil.

Microorganism	Overall	Monomicrobial	Mixed
	N (%)	N (%)	N (%)
Number of organisms identified	181	124	57
Gram-negative:	101 (55.8)	64 (51.6)	37 (64.9)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	24 (23.8)	15 (23.4)	9 (24.3)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	25 (24.7)	18 (28.1)	7 (18.9)
<i>Escherichia coli</i>	14 (13.9)	10 (15.6)	4 (10.8)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	18 (17.8)	12 (18.7)	6 (16.2)
Other Enterobacterales ¹	16 (15.8)	8 (12.5)	8 (21.6)
Other non-fermenting Gram-negative bacteria ²	4 (4.0)	1 (1.6)	3 (8.1)
Gram-positive:	65 (35.9)	45 (36.3)	20 (35.1)
<i>Staphylococcus aureus</i>	24 (36.9)	15 (33.3)	9 (45.0)
coagulase-negative <i>Staphylococcus</i>	32 (49.2)	24 (53.3)	8 (40.0)
<i>Enterococcus faecalis</i>	7 (10.8)	4 (8.9)	3 (15.0)
<i>Streptococcus ssp.</i>	2 (3.1)	2 (4.4)	0 (0.0)
Fungi:	15 (8.3)	15 (12.1)	0 (0.0)
<i>Candida ssp.</i> ³	15 (8.3)	15 (12.1)	0 (0.0)

¹**Other Enterobacterales:** *Enterobacter spp.* (2); *Enterobacter cloacae* (4); *Serratia marcescens* (3); *Citrobacter freundii* (2),

Raoultella ornithinolytica (1); *Proteus mirabilis* (4)

²**Other non-fermenting Gram-negative bacteria:** *Stenotrophomonas maltophilia* (3); *Pseudomonas stutzeri* (1)

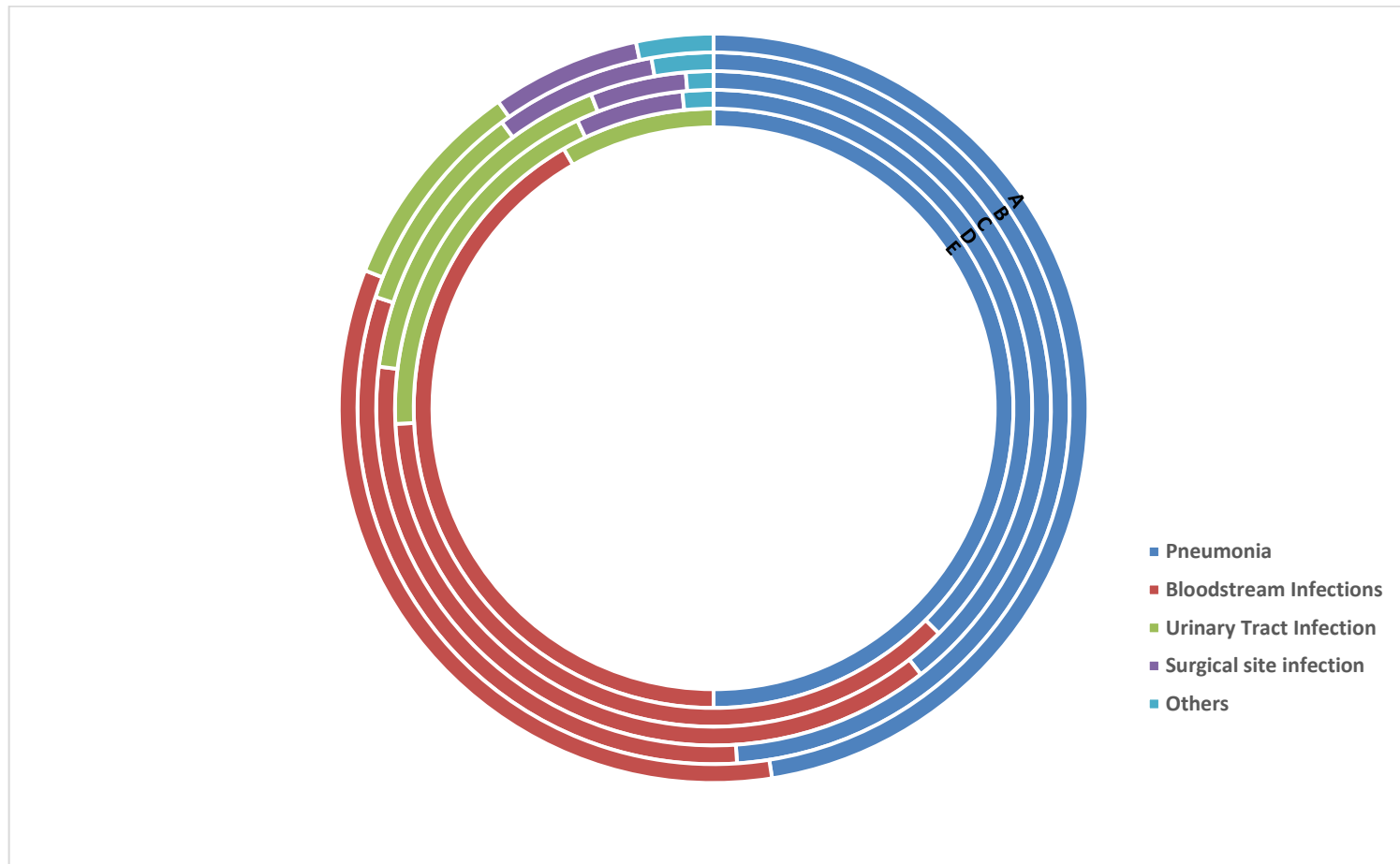
³**Candida spp:** *C. albicans*; *C. tropicalis*.

Table III. Hospitalization duration and its association with Monomicrobial and Mixed ICU-Acquired HAI.

Characteristics	General cohort	Patients with HAI ²	Patients with ICU ³	ICU-acquired HAI with	Patients with monomicrobial	Patients with mixed	Univariate
	N=664 (100%)	N=317 (47.7%)	acquired HAI	microbiologic criterion	infections acquired in ICU	infections acquired in ICU	analysis <i>P</i> ⁶
			N=216 (68.1%)	N= 102 (47.2%)	N= 85 (83.3%)	N=17 (16.7%)	
Age median (IQR ¹), years or mean years ±SD*	62.0 (46.0 – 73.0)	61.0 (46.2 – 73.0)	61.0 (45.0 – 73.0)	56.8 ± 18.9	56.5 ± 19.2	56.1 ± 17.1	0.9285 ⁴
Length of hospitalization in ICU, median (IQR)*	6.0 (3.0 – 13.5)	10 (6.0 – 19.0)	13.0 (8.0 – 21.0)	19.0 (10.7 – 25.2)	19.0 (10.7 – 25.2)	16.0 (11.0 – 21.0)	0.3604 ⁵
Length of hospitalization until ICU admission, median (IQR)*	1.0 (0.0 – 4.0)	1.0 (0.0 – 5.0)	1.0 (0.0 – 5.0)	1.0 (0.0 – 7.0)	1.0 (0.0 – 5.0)	1.0 (0.0 – 11.0)	0.4722 ⁵

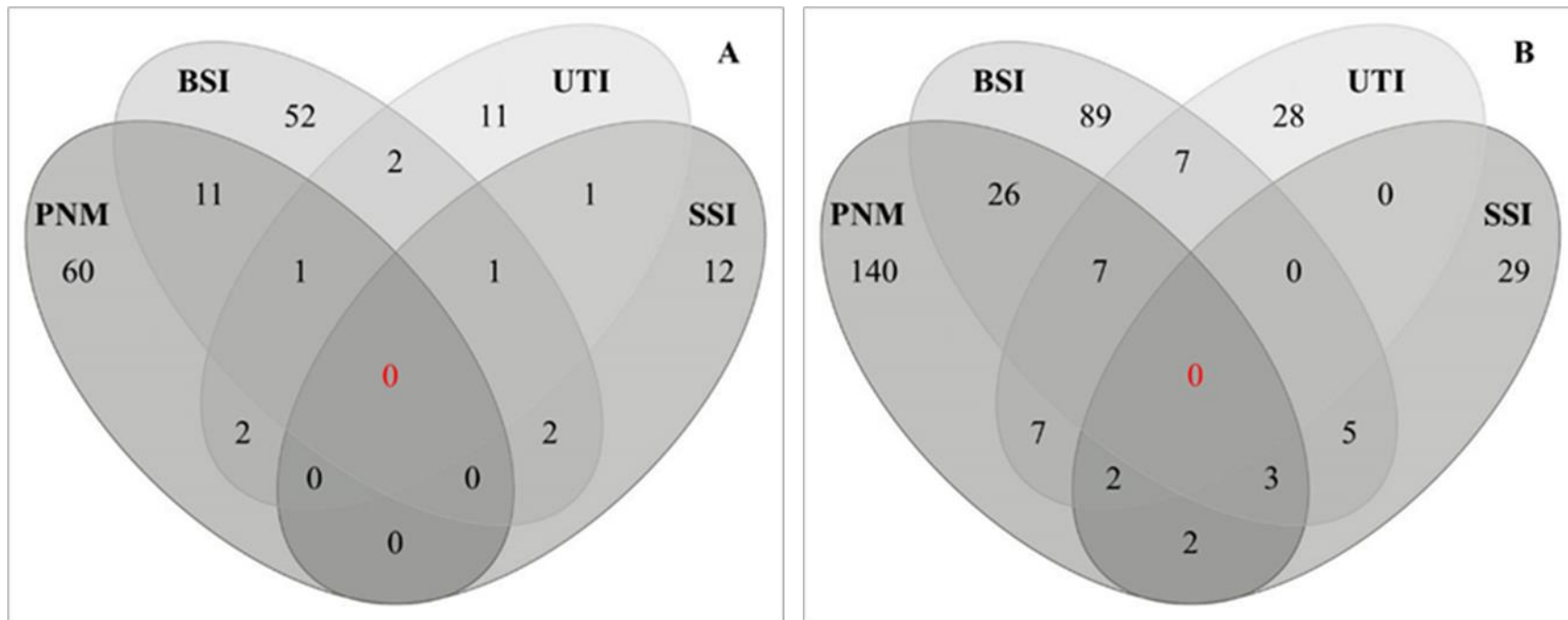
*Up to the date of data collection; IQR¹: Interquartil range; HAI²: Healthcare-associated Infections; ICU³: Intensive Care Unit; ⁴Student’s T test; ⁵Mann-Whitney test; ⁶Confidence interval. P≤0.05 was considered to indicate statistical significance.

Figure 1. Rate of healthcare-associated infection (HAI) episodes by infection site.



A - Total HAI episodes, **B** - Total episodes of ICU-acquired HAIs, **C** - Episodes of ICU-acquired HAI with microbiological criteria, **D** - Episodes of monomicrobial ICU-acquired infections, **E** - Episodes of mixed ICU-acquired infections

Figure 2. Four-set Venn diagram of the most frequent infection episodes acquired before ICU admission (Fig. 2A) and during ICU admission (Fig. 2B), along with their concomitant infections.



PNM, Pneumonia; **BSI**, Bloodstream Infection; **UTI**, Urinary Tract Infection; **SSI**, Surgical Site Infection

CAPÍTULO 3- ARTIGO 2

*The Significant Economic Burden of Healthcare-Associated Infections: National Cost
Estimates in Adult Intensive Care Units Across Brazil's Macroregions*

**The Significant Economic Burden of Healthcare-Associated Infections:
National Cost Estimates in Adult Intensive Care Units Across Brazil's
Macroregions**

Original Article

Natália Ludendorff Keyrouz¹, Clesnan Mendes-Rodrigues², Lícia Ludendorff Queiroz¹, Simone Franco Osme³, Aglai Arantes³, Paulo P. Gontijo Filho¹, Rosineide Marques Ribas^{1*}

1 Laboratory of Molecular Microbiology, Federal University of Uberlândia, Uberlândia, Brazil

2 Faculty of Medicine, Federal University of Uberlândia, Uberlândia, Brazil

3 Clinical Hospital, Federal University of Uberlândia, Uberlândia, Brazil

*Corresponding author:

Federal University of Uberlândia, Institute of Biomedical Sciences, Laboratory of Molecular Microbiology. Av. Pará, 1720, Umuarama, Uberlândia-MG. 38405-320. Brazil. Tel.: 55 034 3225 8574.

E-mail: rosi_ribas@yahoo.com.br <https://orcid.org/0000-0001-9295-6832>

1. ABSTRACT

Background: Healthcare-associated infections (HAIs) in intensive care units (ICUs) impose a substantial economic burden on healthcare systems. However, their financial impact remains insufficiently investigated in Brazil, especially when considering the country's diverse macroregions.

Aim: To fill gaps in understanding the direct costs associated with HAIs in adult ICUs across the different Brazilian macroregions.

Methods: A Monte Carlo simulation was used to estimate the direct costs of HAIs in adult ICUs across 50 federal teaching hospitals in Brazil. The model was based on an economic analysis of 949 critically ill patients from a tertiary hospital. Three prevalence scenarios were assessed: 0%, 9.41%, and actual regional/national rates from a multicenter study. Costs were also standardized per 100,000 inhabitants.

Findings: In a scenario without HAIs, the annual direct cost for treating 27,008 adult Brazilian ICU patients was US\$ 149,720,763. At a 9.41% prevalence, costs remained similar. However, at the actual 43.82% prevalence, costs increased by almost US\$ 129 million. The Southeast had the highest burden, with US\$ 118,642,872 in direct costs at 56.8% prevalence. Despite 417 fewer patients than the North, the Northeast incurred US\$ 9,210,628 more than in the ideal scenario. ICU bed density was 0.382322 per 100,000 inhabitants, with HAI-attributed costs reaching US\$ 214,423,126—disproportionately high when evaluated by macroregion and ICU bed density.

Conclusion: Our findings highlight the significant economic burden of HAIs on Brazil's healthcare system, with substantial cost increases from a 9.41% prevalence, and underscore the importance of reducing HAIs to improve patient outcomes and hospital cost-efficiency.

Keywords: Nosocomial infections; Hospital Costs; Direct costs; Monte Carlo Method; Brazil

2. INTRODUCTION

Healthcare-associated infections (HAIs) remain a global health challenge, and the World Health Organization (WHO) prioritizes their control due to their significant impact on morbidity and mortality, as well as their economic implications for healthcare services. The primary focus of all efforts to control and prevent HAIs is the inherent need to assess the magnitude of these infections, along with the associated risks and costs [1,2,3].

In developing countries such as Brazil, it is estimated that up to 50% of patients admitted to hospitals acquire at least one HAI, with the issue being even more critical in intensive care units (ICUs) [4,5,6]. Numerous studies have highlighted the costs associated with HAIs. For example, in the United States, it is estimated that HAIs cost hospitals approximately US\$35.7 billion [7]. In England, where the incidence of HAIs among adult inpatients was estimated at 653,000 during the 2016-2017 period, the total cost amounted to £2.1 billion [8].

A study conducted in Brazil provided estimates of the direct costs associated with the most common HAIs across 50 teaching hospitals. This analysis presented robust and current data, emphasizing the significant financial burden that HAIs place on the Brazilian healthcare public system, as well as their role in prolonging hospital stays for patients [9]. However, studies on the costs of HAIs in Brazil are scarce and difficult to conduct due to significant variations in HAI incidence across the country, owing to its large territorial expanse and disparities in the healthcare system [2,10].

In this context, based on the direct costs of inpatients in adult ICUs, this study aimed to assess the economic burden of HAIs estimated for 50 teaching hospitals in Brazil affiliated with the Unified Health System (SUS), disaggregated by macroregion and per 100,000 inhabitants.

3. METHODS

Estimation of direct costs

Direct costs, defined as all expenses related to care and healthcare services within the medical-hospital environment [11], were calculated using 2019 survey data from adult ICU admissions at the Clinical Hospital – Federal University of Uberlândia (n=949, including 149 with HAI). Data, collected by the hospital's technical management through the project "Improving Patient Safety at a Large Scale in Brazil" (part of PROADI-SUS [12]), initially in Brazilian reais (R\$), were converted to US dollars (US\$1 = R\$3.93 on April 26, 2019) for international comparison [13].

Prevalence of HAIs in ICUs in Brazil and the national impact of HAI costs

A survey was conducted based on the National Registry of Health Establishments (CNES) regarding the number of ICU beds for adults in 50 federal university hospitals in Brazil, which are certified by the Ministry of Health and the Ministry of Education as teaching hospitals (Table I) [14,15]. According to this registry, there are 10,887 beds exclusively for the SUS, of which 784 (7.2%) are adult ICU beds.

The epidemiological indicators used to determine the prevalence of HAIs and ICU-acquired HAIs in adult ICUs across the Brazilian macroregions were extracted from a multicenter study conducted in 2019, which involved 39 hospitals distributed across the five macroregions of the country (3 in the North, 5 in the Northeast, 2 in the Central-West, 28 in the Southeast, and 1 in the South), including 550 patients (Table II). The overall bed occupancy rate in this study was 83.5% [16].

HAI prevalence scenarios evaluated by macroregion

For the simulation of the annual direct costs of patients with HAIs admitted to adult ICUs, a Monte Carlo simulation (n=50,000 simulations) was applied to 50 teaching hospitals in Brazil.

In the first cost scenario (Scenario 1), the prevalence of patients with HAIs was assumed to be zero, meaning no patients were considered to have acquired HAIs. This scenario, although ideal, does not reflect real-world conditions. In Scenario 2, a prevalence of 9.41% of HAIs was adopted, assuming a binomial distribution of the data ($X \sim \text{Bin}(n, 0.094161)$). This prevalence was considered ideal, as, according to OSME et al. (2021), it does not result in increased annual costs to the SUS when compared to a scenario without HAIs [17]. In the third scenario (Scenario 3), based on a national multicenter study [16], the actual estimated prevalence of HAIs for Brazil (43.82%) and each macroregion (North=34.04%; Northeast=19.19%; Central-West=23.33%; Southeast=56.80%; South=30.77%) was used (Table II). The simulation followed a binomial distribution of the data ($X \sim \text{Bin}(n, \text{PHAIS_MR})$), where PHAIS_MR represents the prevalence of HAIs in each macroregion, and n is the number of patients in each macroregion.

Statistical Analysis

Estimates of ICU length of stay and cost parameters

The probability distributions for individual hospitalization costs and ICU length of stay used in the models were adjusted based on the original and simulated data from OSME et al. [9,17]. For the average length of stay of patients in the ICU, the Gamma distribution was adopted for both patients with HAIs ($X \sim \text{Gamma}(684.53443, 65.83501)$) and patients without HAIs ($X \sim \text{Gamma}(579.90903, 72.97372)$). For the total cost per patient during hospitalization, the Inverse Gaussian distribution was used, both for patients with HAIs ($X \sim \text{GI}(18119.728, 8257.445)$) and patients without HAIs ($X \sim \text{GI}(4236.5561, 209.8445)$).

Estimates of parameters by macroregion

The new parameters for the simulations were defined as follows: an occupancy rate of 98% for ICU beds was assumed for each macroregion analyzed, based on the

number of available adult ICU beds in each region (Table I). A binomial distribution was used to simulate the occupancy rate ($X \sim \text{Bin}(n, 0.98)$), where n represents the number of ICU beds in each macroregion. This occupancy rate was selected due to the near-total occupancy of public ICU beds in Brazil, with the remaining 2% accounting for the time required for cleaning and preparing beds between patient transfers. This rate was also adopted to introduce variability in bed occupancy.

Annual cost simulation using Monte Carlo simulation

Monte Carlo simulations were performed in the R environment with 50,000 simulations or repetitions [18]. From the simulated data, descriptive statistics for all variables were calculated and presented as mean and standard deviation. Although in some cases the distribution of the simulated data did not follow normality, due to the size of the simulations, the simulated mean tends to converge towards a normal distribution. All variables were simulated independently for each macroregion and for Brazil, considering each of the evaluated scenarios.

Additionally, the following were simulated: occupancy rate, number of patients per year (Table II), number of patients with and without HAIs in every scenario (Table III), annual costs for patients with HAIs, annual costs for patients without HAIs, the cost differences between scenarios (Table IV) and the cost fraction in each scenario (Table V). The cost rate per 100,000 inhabitants was also calculated (Table VI). For this analysis, the population of the macroregions was used according to the latest 2022 census [19] (Table I). The simulated annual cost was divided by the population size and multiplied by 100,000 inhabitants, enabling comparisons between macroregions.

The following variables of interest were presented: the total annual ICU cost for each of the three scenarios, the cost difference between Scenario 2 and Scenario 3, ICU cost rates, and the HAI cost rate, both per 100,000 inhabitants, as well as the difference in the number of patients without HAIs treated between Scenario 2 and Scenario 3 (prevalence scenario). This difference was calculated as an indicator of the additional number of patients that could be treated if the prevalence target were achieved. The costs attributed to patients with HAIs in Scenario 3 were also simulated. All estimates were presented by macroregion and for Brazil, independently.

4. RESULTS

The fifty Brazilian teaching hospitals included in the study provided a total of 10,887 ICU beds, with 784 ICU beds designated for adults, for a population of 205,062,512 inhabitants. The South macroregion exhibited the highest frequency of adult ICU beds (8.37%), while the North region has the lowest frequency (5.83%) (Table I).

Table II highlights the prevalence of HAIs in adult ICUs by region in Brazil, used for the Monte Carlo simulation of the annual direct costs of these infections. The study was conducted by our research group and included 241 patients from 39 hospitals distributed across Brazil. A total prevalence of 43.82% of patients with HAIs was detected, with 78.84% of these being acquired in the ICU. When analyzing the prevalence of HAIs by region, it was observed that the Southeast and North regions stood out with frequencies of 56.80% and 34.04%, respectively. Regarding HAIs acquired in the ICU, similar and high frequencies were observed across all regions; However, the Northeast region exhibited trends of lower HAI frequencies compared to other regions.

The results of the Monte Carlo simulation (50,000 simulations) of the total annual direct costs for adult patients admitted to the ICU of 50 Brazilian teaching hospitals, based on three HAI prevalence scenarios (scenario 1 = 0%; scenario 2 = 9.41%; and scenario 3 = 43.82%), are shown in Table III. It was found that, in a hypothetical scenario without HAIs in Brazil, the annual direct cost for medical-hospital care for an average of 27,008 patients admitted to adult ICUs is US\$ 149,720,763. In the ideal scenario with 9.41% HAI prevalence, costs were similar to the scenario with no HAIs. However, in the 43.82% scenario, there was an increase in costs by US\$ 128,975,244.

The annual direct costs by region for patients admitted to adult ICUs were also similar in scenarios 1 and 2. However, in Scenario 3 - representing the prevalence of HAIs as documented in a previous study [16] - the costs were extremely high, with the Southeast region showing a direct cost of US\$ 118,642,872 for a prevalence of 56.80% of HAIs. Interestingly, the Northeast region experienced an increase in direct costs when comparing scenario 3 to scenario 2, amounting to US\$ 9,210,628, despite having 417 fewer patients than the North region. Regarding the higher prevalence of patients with HAIs and the higher number of patients admitted, the Southeast region shows the

highest direct cost in all scenarios, with a difference of US\$ 64,388,295 between scenarios 3 and 2 (Table IV).

Based on the three prevalence scenarios, the statistics derived from the breakdown of the Monte Carlo simulation (50,000 simulations) of the average annual costs for patients with ICU-acquired HAIs are detailed in Table V. The Southeast region exhibits the largest cost fraction in scenarios 2 (US\$ 42,422,462) and 3 (US\$ 92,768,629), representing a substantial proportion of the total costs in each of the scenarios analyzed. Consequently, the Southeast region shows a notable increase in costs when transitioning from scenario 2 to scenario 3. The South region demonstrated the second-largest difference in cost fraction across both scenarios, reflecting a considerable rise in costs, despite having the highest HAI prevalence. The North region has the smallest cost fraction and a relatively smaller increase between the two scenarios.

The results of the Monte Carlo simulation (50,000 simulations) of the annual direct costs for patients with HAIs admitted to adult ICUs in 50 Brazilian federal university hospitals per 100,000 inhabitants are shown in Table VI. The South region represents the highest ICU bed density, with 0.668152 beds per 100,000 inhabitants, reflecting a considerable number of available beds compared to other regions of Brazil. In contrast, the North region has the lowest ICU bed density, with 0.167151 beds per 100,000 inhabitants. The total cost attributed to HAIs was US\$ 214,423,126, with a small variation of $\pm$ US\$ 8,770,656. In relation to the average costs attributed to HAIs, the Southeast region presented the highest absolute cost (US\$ 100,725,932 $\pm$ 4,438,769), while the North region presented the lowest absolute cost (US\$ 6,162,173 $\pm$ 611,072). The South region leads with the highest HAI cost rates (US\$ 128,330 $\pm$ 6,836) and ICU costs (US\$ 195,859 $\pm$ 9,752) per 100,000 inhabitants, and also has the highest fraction of ICU-acquired HAI costs (US\$ 128,330 per 100,000 inhabitants) relative to total healthcare costs. The Southeast region follows with a significant HAI cost rate (US\$ 118,715 $\pm$ 5,231) and ICU cost rate (US\$ 139,831 $\pm$ 6,090) per 100,000 inhabitants, comprising the second-highest fraction of ICU-acquired HAI costs per 100,000 inhabitants (US\$ 92,823). In contrast, the North region has the lowest HAI cost rate (US\$ 35,518 $\pm$ 3,522) and ICU cost rate (US\$ 51,632 $\pm$ 4,626) per 100,000 inhabitants, representing one of the lowest fractions of ICU-acquired HAI costs per 100,000 inhabitants (US\$ 28,858). In summary, the Southeast region had the highest absolute HAI costs, the South region had the highest rates of HAI and ICU costs per

100,000 inhabitants, followed by the Southeast region. The North region had the lowest ICU bed density and the lowest total HAI costs per 100,000 inhabitants.

5. DISCUSSION

The prevalence of HAIs in low- middle-income countries is up to 20 times higher than in high-income countries; however, the costs associated with these infections are poorly and inconsistently reported in these hospital settings. The impact of HAIs on healthcare costs in ICUs also remains insufficiently explored in Brazil, particularly with respect to its different macroregions. Factors such as the country's vast territorial expanse, along with cultural and economic disparities, contribute to the heterogeneity of health conditions across its regions, complicating the implementation of uniform national health standards. These facts highlight the necessity of understanding the prevalence of HAIs in ICUs and their direct costs not only at the national level but also within Brazil's distinct regional contexts [20,21].

The impact of HAIs on hospital costs is substantial and clearly demonstrated in this study. Our findings indicate that HAIs significantly increase direct ICU costs across all regions of Brazil, with an estimated national annual increase of approximately US\$ 129 million under a real-world HAI prevalence scenario of 43.82%, as reported in a national multicenter study [16].

The study by Osme and collaborators suggests that the financial impact of HAIs on direct healthcare costs becomes substantial when the prevalence exceeds 9.41% [9]. Based on this finding, we adopted a 9.41% HAI prevalence rate as the benchmark for Scenario 2 in our study, considering it an ideal target for the Brazilian healthcare context. Our results support the acceptability of this prevalence rate, as no significant increase in direct costs was observed across any of Brazil's macro-regions when comparing this scenario to a hypothetical scenario without HAIs. Although the ideal situation would be the complete absence of HAIs in ICUs, our findings indicate that a prevalence rate of 9.41% may be considered acceptable from an economic impact standpoint for public health managers in Brazil.

The results of our study demonstrate that the annual direct costs associated with adult intensive care in Brazil are significantly high across all regions. This finding is intrinsically linked to the elevated rate of HAIs observed nationwide. In Brazil,

although there are few multicenter initiatives that demonstrate the magnitude of HAIs in hospitals, these initiatives clearly highlight the impact of these infections in the country, confirming alarmingly high rates, with incidences up to twenty times higher than in developed countries [2, 9]. The correlation between the infection burden and costs is evident, as regions with higher HAI rates tend to incur greater expenses, driven by factors such as prolonged hospital stays and increased antimicrobial consumption, particularly when infections are caused by multidrug-resistant bacteria [22,23, 24]. The results of this study clearly indicate that the regions with higher HAI frequencies exhibit the highest rates of HAI and ICU costs per 100,000 inhabitants. Compounding the situation, in Brazil, less than 10% of available hospital beds are in ICUs [25]. Our study clearly indicates that the expenditures are excessively high relative to the number of available ICU beds. The observed ICU bed density for adults per 100,000 inhabitants was 0.382322, and the cost attributed to HAIs was remarkably high at US\$ 214,423,126, which is disproportionately high when evaluated by region and ICU bed density per 100,000 inhabitants.

Currently, the United States healthcare system has implemented a reimbursement policy that eliminates additional payments for preventable complications [26]. This serves as a cautionary signal for countries like Brazil, where -as evidenced in this study- HAI rates in adult ICUs are high and associated costs are exponentially elevated, highlighting the urgent need for greater commitment from healthcare administrators and professionals to the continuous prevention and control of HAIs. In the absence of short- and medium-term planning to strengthen prevention and control strategies for HAIs, Brazil may face a critical scenario characterized by a surge in infections caused by increasingly resistant microorganisms and a significant rise in hospital-related costs, threatening the long-term sustainability of the healthcare system.

It is important to note that, although the direct costs were not calculated for all hospitalized patients or clinics, this study developed a valid model for estimating the direct costs of adult ICU patients with HAIs, adapted to the Brazilian healthcare context. The model incorporates various scenarios that are potentially representative of the current conditions in federal university hospitals across the country. Finally, by demonstrating that HAIs impose a substantial financial burden and that a prevalence rate of up to 9.41% may be considered economically acceptable, this study offers a new

perspective for policymakers and healthcare administrators to invest more rationally in infection control practices.

6. CONCLUSION

Our data have demonstrated the substantial and significant financial burden that HAIs in ICUs impose on the healthcare system, across different regions of Brazil. Additionally, our findings support the 9.41% HAI prevalence threshold as an acceptable limit, beyond which a significant increase in direct costs is observed. The estimates presented in this study may serve as a basis to support the adoption of a 9.41% prevalence as a pragmatic benchmark that does not significantly impact hospital expenditures.

ACKNOWLEDGEMENTS

We acknowledge the management of Clinical Hospital of the Federal University of Uberlândia who voluntarily participated in the survey, as well as the staff members for their collaboration.

COMPETING INTERESTS

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

FUNDING SOURCES

This study was funded by the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq)/ Decit/SECTICS/MS and Minas Gerais State Agency for Research and Development FAPEMIG/PPSUS, Foundation for the Coordination of Higher Education Personnel Improvement (CAPES).

7. REFERENCES

- [1] World Health Organization. Health care-associated infections fact sheet. Geneva: WHO; 2016. Available at:
http://www.who.int/gpsc/country_work/gpsc_ccisc_fact_sheet_en.pdf.
- [2] Fortaleza CMCB, Padoveze MC, Kiffer CRV, Barth AL, Carneiro IC do RS, et al. Multi-state survey of healthcare-associated infections in acute care hospitals in Brazil. *J Hosp Infect*. 2017;96:139–144. doi: 10.1016/j.jhin.2017.03.024.
- [3] Lü Y, Cai MH, Cheng J, Zou K, Xiang Q, et al. A multi-center nested case-control study on hospitalization costs and length of stay due to healthcare-associated infection. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018;7:99. doi: 10.1186/s13756-018-0386-1.
- [4] Silva E, Dalfior Junior L, Fernandes HS, Moreno R, Vincent JL. Prevalence and outcomes of infections in Brazilian ICUs: a subanalysis of EPIC II study. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2012;24:143–150.
- [5] Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kissoon N. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med*. 2018;6:223–230. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30063-8.
- [6] World Health Organization. Global report on infection prevention and control. Geneva: WHO; 2024. Available at:
<https://www.who.int/publications/i/item/9789240051164>.
- [7] Oliveira RMC, Sousa AHF, Salvo MA, Petenate AJ, Gushken AKF, Ribas E, et al. Estimating the savings of a national project to prevent healthcare-associated infections in intensive care units. *J Hosp Infect*. 2024;143:8–17. doi: 10.1016/j.jhin.2023.10.001.
- [8] Guest JF, Keating T, Gould D, Wigglesworth N. Modelling the annual NHS costs and outcomes attributable to healthcare-associated infections in England. *BMJ Open*. 2020;10:e033367.
- [9] Osme SF, Souza JM, Osme IT, Almeida APS, Arantes A, Mendes-Rodrigues C, et al. Financial impact of healthcare-associated infections on intensive care units estimated for fifty Brazilian university hospitals affiliated to the unified health system. *J Hosp Infect*. 2021;117:96–102. doi: 10.1016/j.jhin.2021.08.012. [10] Silva AR, Hoffmann

NG, Fernandez-Llimos F, Lima EC. Data quality review of the Brazilian nosocomial infections surveillance system. *J Infect Public Health*. 2024;17(4):687–695. doi: 10.1016/j.jiph.2024.02.013.

[10] Silva AR, Hoffmann NG, Fernandez-Llimos F, Lima EC. Data quality review of the Brazilian nosocomial infections surveillance system. *J Infect Public Health*. 2024;17(4):687–695. doi: 10.1016/j.jiph.2024.02.013.

[11] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. 2nd ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.

[12] Brasil. Ministério da Saúde. Ata da 3ª reunião ordinária do Comitê Gestor do Proadi-SUS de 2018. Available at: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/PDF/2018/abril/06/L-2018.03-Ata-3-Reuniao-Comite-Gestor-PROADI-SUS.PDF>.

[13] Brazilian Central Bank. Exchange rates. 2019. Available at: <https://www.bcb.gov.br/estabilidadefinanceira/fechamentodolar>. Accessed May 2021.

[14] Brasil. Ministério da Educação. Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares – EBSEH. Available at: <https://www.gov.br/ebserh/pt-br/acesso-a-informacao/acoes-e-programas/programas-projetos-acoes-obras-e-atividades/programa-rehuf/rede-federal-de-hospitais-universitarios>. Accessed Jun 2024.

[15] Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES). Available at: <http://cnes.datasus.gov.br/pages/estabelecimentos/consulta.jsp>. Accessed Jun 2024.

[16] Machado LG, Resende DS, Campos PA, Rossi I, Ferreira ML, Braga IA, et al. The burden of healthcare-associated infections in Brazil: multi-hospital point prevalence using a matched case-control study. *Sao Paulo Med J*. 2025 Apr 28;143(2):e2023307. doi: 10.1590/1516-3180.2023.0307.R1.03072024.

[17] Osme SF, Almeida APS, Lemes MF, Barbosa WO, Arantes A, Mendes-Rodrigues C, et al. Costs of healthcare-associated infections to the Brazilian public Unified Health System in a tertiary-care teaching hospital: a matched case-control study. *J Hosp Infect*. 2020;106(2):303–310. doi: 10.1016/j.jhin.2020.07.015.

- [18] Osme SF, Souza JM, Osme IT, Almeida APS, Arantes A, Mendes-Rodrigues C, et al. Financial impact of healthcare-associated infections on intensive care units estimated for fifty Brazilian university hospitals affiliated to the unified health system. *J Hosp Infect.* 2021;117:96–102. doi: 10.1016/j.jhin.2021.08.012.
- [19] R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna: R Foundation for Statistical Computing; 2024. Available at: <https://www.r-project.org/>
- [20] Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Censo Demográfico 2022. Rio de Janeiro: IBGE; 2022. Available at: <https://censo2022.ibge.gov.br/panorama/>. Accessed Dec 2024.
- [21] Padoveze MC, Fortaleza CMCB. Healthcare-associated infections: challenges to public health in Brazil. *Rev Saude Publica.* 2014;48(6):995–1001. doi: 10.1590/S0034-8910.2014048004825.
- [22] Araç E, Kaya Ş, Parlak E, Büyüktuna SA, Baran Aİ, Akgül F, et al. Evaluation of infections in intensive care units: a multicentre point-prevalence study. *Mikrobiyol Bul.* 2019;53(4):364–373. doi: 10.5578/mb.68665.
- [23] Evans HL, Lefrak SN, Lyman J, Smith RL, Chong TW, McElearney ST, et al. Cost of Gram-negative resistance. *Crit Care Med.* 2007;35(1):89–95. doi: 10.1097/01.CCM.0000251496.61520.75.
- [24] Roberts RR, Hota B, Ahmad I, Scott RD, Foster SD, Abbasi F, et al. Hospital and societal costs of antimicrobial-resistant infections in a Chicago teaching hospital: implications for antibiotic stewardship. *Clin Infect Dis.* 2009;49(8):1175–1184. doi: 10.1086/605630.
- [25] Beauvais B, Dolezel D, Shanmugam R, Wood D, Pradhan R. An exploratory analysis of the association between healthcare-associated infections and hospital financial performance. *Healthcare (Basel).* 2024;12(13):1314. doi: 10.3390/healthcare12131314.
- [26] Toufen Junior C, et al. Prevalence rates of infection in intensive care units of a tertiary teaching hospital. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.* 2003;58(5):254–259. doi: 10.1590/S0041-87812003000500004.

[27] Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS). Hospital-Acquired Conditions. Available at: <https://www.cms.gov/medicare/quality/value-based-programs/hospital-acquired-conditions>. Accessed Apr 2025.

8. TABLES AND FIGURES

Table I

Population size and number of adult intensive care unit (ICU) beds in 50 federal university hospitals in Brazil by macroregion.

Macroregions	Population Size ¹	Number of federal university hospitals ²	Total number of hospital beds ³	Number of adult ICU beds ³ (%)
North	17,349,619	4	497	29 (5.83)
Northeast	56,644,582	17	3,370	197 (5.84)
Central-West	16,287,809	5	987	74 (7.50)
Southeast	84,847,187	17	3,645	284 (7.79)
South	29,933,315	7	2,388	200 (8.37)
Brazil	205,062,512	50	10,887	784 (7.20)

1 Source: 2022 Census referring to December 2024

2 Source: Ministry of Education – EBSEH referring to June 2024

3 Source: National Registry of Health Establishments (Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde, Brasil) referring to June 2024

Table II

Prevalence of healthcare-associated infections in adult intensive care units by macroregions of Brazil used for Monte Carlo simulation of annual costs.

Macroregions	Number of hospitals	Number of patients with HAIs	Number of patients without HAIs	Number of ICU-acquired HAI patients	HAI prevalence in ICU (%)	ICU-acquired HAI prevalence (%)
North	3	16	31	13	34.04	81.25
Northeast	5	19	80	13	19.19	68.42
Central-West	2	14	46	13	23.33	92.86
Southeast	28	188	143	147	56.80	78.19
South	1	4	9	4	30.77	100.00
Brazil	39	241	309	190	43.82	78.84

HAI, healthcare-associated infection; ICU, intensive care unit

Source: Machado et al., 2025

Table III

Statistics obtained from the Monte Carlo simulation (n=50,000 simulations) of the annual direct costs (US\$) of patients with and without healthcare-associated infections (HAIs) admitted to adult ICUs in 50 federal university hospitals in Brazil, based on three HAIs prevalence scenarios.

Scenarios	Prevalence of patients with HAIs in ICU (%)	Average number of patients per year (Average number of patients with HAIs per year)*	Total direct cost per year in US\$ (mean $\pm$ SD)	Difference in costs in US\$ from Scenario 1 (mean $\pm$ DP)
Scenario 1	0.00	27,008 (0)	149,720,763 $\pm$ 7,182,232	-
Scenario 2	9.41	27,008 (2,543)	149,744,444 $\pm$ 6,592,099	23,682 $\pm$ 9,735,298
Scenario 3	43.82	27,008 (11,834)	278,696,007 $\pm$ 11,269,245	128,975,244 $\pm$ 7,090,539

*Average number of patients per year in adult ICUs of 50 university hospitals (50,000 simulations) based on the length of stay in the ICU.

HAIs, Healthcare-Associated Infections; ICU, Intensive Care Unit; SD, standard deviation

US\$1.00 = R\$3.93 (Central Bank of Brazil, April 26th, 2019)

Table IV

Statistics obtained from the Monte Carlo simulation (n=50,000 simulations) of the annual direct costs (US\$) of patients with and without healthcare-associated infections (HAIs) admitted to adult ICUs in 50 federal university hospitals by macroregion of Brazil, based on three HAIs prevalence scenarios.

Regions	*Direct cost in Scenario 1 ¹ (US\$)	*Direct cost in Scenario 2 ² (US\$)	Prevalence of patients with HAIs in the ICU (%)	*Direct cost in Scenario 3 ² (US\$)	*Difference between direct costs in Scenario 2 and Scenario 1 (US\$)	*Difference between direct costs in Scenario 3 and Scenario 2 (US\$)	*Difference in the number of patients between Scenario 3 and 2
North	5,538,584 ± 72,493	5,532,613 ± 6,74,989	34.04	8,957,965 ± 802,560	-5,971 ± 990,447	3,425,352 ± 1,078,164	663 ± 48
Northeast	37,621,282 ± 2,397,447	37,619,241 ± 2,213,732	19.19	46,829,870 ± 2,529,147	-2,041 ± 3,261,981	9,210,628 ± 3,493,846	246 ± 20
Central-West	14,135,238 ± 1,243,561	14,133,580 ± 1,158,247	23.33	19,057,201 ± 1,324,941	-1,658 ± 1,698,387	4,923,621 ± 1,814,829	355 ± 29
Southeast	54,242,845 ± 3,137,374	54,254,577 ± 2,902,491	56.80	118,642,872 ± 5,166,944	11,731 ± 4,268,410	64,388,295 ± 6,044,508	4637 ± 186
South	38,209,401 ± 2,394,217	38,205,463 ± 2,221,222	30.77	58,627,194 ± 2,919,063	-3,939 ± 3,264,854	20,421,732 ± 3,779,766	1471 ± 72
Brazil	149,720,763 ± 7,182,232	149,744,445 ± 6,592,099	43.82	278,696,007 ± 11,269,246	2,3682 ± 9,735,298	128,951,562 ± 13,339,982	9291 ± 366

HAIs, Healthcare-Associated Infections; ICU, Intensive Care Unit

*Mean ± Standard Deviation

¹ Real prevalence used for the calculation of Scenario 3

² Scenario 1: prevalence 0%; Scenario 2: prevalence 9.41%; Scenario 3: real prevalence

US\$1.00 = R\$3.93 (Central Bank of Brazil, April 26th, 2019)

Table V

Statistics obtained from the breakdown of the Monte Carlo simulation (n=50,000 simulations) of the average annual costs (US\$) of patients with and without healthcare-associated infections (HAIs) acquired in adult ICUs in 50 federal university hospitals by Brazilian macroregions, based on three HAIs prevalence scenarios.

Regions	Prevalence of ICU-acquired HAIs (%)	Average costs in Scenario 2 (US\$)	Cost fraction in Scenario 2 (US\$)	Average costs in Scenario 3 (US\$)	Cost fraction in Scenario 3 (US\$)	Difference of the cost fraction between Scenario 3 and Scenario 2 (US\$)
North	81.25	5,532,613	4,495,248	8,957,965	7,278,347	2,783,099
Northeast	68.42	37,619,241	25,739,481	46,829,870	32,041,490	6,302,009
Central-West	92.86	14,133,580	13,124,039	19,057,201	17,695,972	4,571,934
Southeast	78.19	54,254,577	42,422,462	118,642,872	92,768,629	50,346,167
South	100.00	38,205,463	38,205,463	58,627,194	58,627,194	20,421,731
Brazil	78.84	149,744,445	118,055,787	278,696,007	219,718,844	101,663,057

HAIs, Healthcare-Associated Infections; ICU, Intensive Care Unit

Scenario 1: prevalence 0%; Scenario 2: prevalence 9.41%; Scenario 3: real prevalence

US\$1.00 = R\$3.93 (Central Bank of Brazil, April 26th, 2019)

Table VI

Statistics obtained from the Monte Carlo Simulation (n=50,000 simulations) of the annual direct costs (US\$) of patients with and without healthcare-associated infections (HAIs) admitted to adult ICUs in 50 federal university hospitals in Brazil, per 100,000 inhabitants.

Variable	Brazil	North	Northeast	Central-West	Southeast	South
ICU bed density (beds per 100,000 inhabitants)	0.382322	0.167151	0.347783	0.454328	0.334719	0.668152
Costs attributed to HAIs in US\$ (mean ± SD)	214,423,126 ± 8,770,656	6,162,173 ± 611,072	23,596,651 ± 1,455,299	10,778,258 ± 868,405	100,725,932 ± 4,438,769	38,413,337 ± 2,046,284
HAI costs rate per 100,000 inhabitants in US\$ (mean ± SD)	104,565 ± 4,277	35,518 ± 3,522	41,657 ± 2,569	66,174 ± 5,332	118,715 ± 5,231	128,330 ± 6,836
ICU costs rate per 100,000 inhabitants in US\$ (mean ± SD)	135,908 ± 5,496	51,632 ± 4,626	82,673 ± 4,465	117,003 ± 8,135	139,831 ± 6,090	195,859 ± 9,752
Fraction of ICU-acquired HAI costs in US\$ per 100,000 inhabitants	82,439	28,858	28,502	61,449	92,823	128,330

HAIs, Healthcare-Associated Infections; ICU, Intensive Care Unit; SD, standard deviation

US\$1.00 = R\$3.93 (Central Bank of Brazil, April 26th, 2019)

CAPÍTULO 4- CONSIDERAÇÕES FINAIS

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo apresentou dados atualizados sobre epidemiologia das IRAS nas UTIs de adulto no Brasil, com ênfase naquelas de natureza mista, além de fornecer estimativas sobre os custos diretos associados as IRAS nessas unidades nas diferentes macrorregiões do Brasil. Com base nos resultados obtidos, evidenciam-se também as seguintes conclusões:

- Em uma perspectiva global, nosso estudo retrata a elevada frequência de IRAS nas UTIs de adultos em todo Brasil, lamentavelmente sem critérios microbiológicos, reforçando o papel dessas infecções como um grave problema de saúde pública.
- Embora menos frequentes do que as infecções monomicrobianas, as infecções mistas apresentam impacto significativo, pois na sua maioria são causadas por BGN resistentes, especialmente em pacientes de alto risco.
- Os achados deste estudo confirmam que os BGNs constituem a principal etiologia das IRAS nessas UTIs, sendo a pneumonia a infecção mais prevalente.
- As IRAS em UTIs de adultos geram um acréscimo estimado nos custos diretos de US\$ 128,975,244, o que evidencia ônus econômico alarmante sobre o sistema de saúde brasileiro.
- As regiões Sudeste e Sul concentram as maiores frequências de IRAS em UTIs de adultos, bem como os maiores custos associados, o que demonstra uma relação direta entre a prevalência das infecções e o impacto econômico gerado.
- As UTIs de adultos brasileiras apresentam uma densidade média de 0,382322 leitos por 100.000 habitantes e os custos atribuídos às IRAS alcançaram US\$ 214.423.126. Este valor é desproporcionalmente elevado quando analisado por macrorregião e em relação à capacidade de leitos de terapia intensiva e evidencia a sobrecarga sobre os recursos disponíveis no sistema de saúde.
- A região Sul apresenta as maiores taxas de custos relacionados às IRAS e aos custos de UTIs por 100.000 habitantes, enquanto a região Norte

apresenta a menor densidade de leitos de UTI e os menores custos totais atribuídos às IRAS por 100.000 habitantes.

- Todas as macrorregiões do país apresentaram aumento significativo nos custos decorrentes das IRAS, indicando um padrão nacional de sobrecarga financeira associada a essas infecções.
- Com base nos achados deste estudo, propõe-se uma prevalência de 9,41% de IRAS como um valor de referência aceitável para os hospitais brasileiros, considerando o impacto econômico observado sobre os custos diretos.
- Os resultados reforçam a necessidade urgente de implementação de estratégias eficazes de saúde pública voltadas à prevenção e controle das IRAS no Brasil.