



**Escola Nacional
de Saúde Pública**

UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

**AVALIAÇÃO DO IMPACTO ECONÓMICO DA INTRODUÇÃO DE
UMA TÉCNICA RÁPIDA DE BIOLOGIA MOLECULAR PARA
RASTREIO DE MRSA**

XIII CURSO DE MESTRADO EM GESTÃO EM SAÚDE

CÁTIA MARINA RODRIGUES DA PIEDADE

OUTUBRO 2020

AVALIAÇÃO DO IMPACTO ECONÓMICO DA INTRODUÇÃO DE UMA TÉCNICA RÁPIDA DE BIOLOGIA MOLECULAR PARA RASTREIO DE MRSA

Dissertação apresentada para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Gestão em Saúde, realizada sob a orientação científica do Professor Doutor Paulo Sousa e Professora Doutora Joana Alves

OUTUBRO 2020

Agradecimentos

Em primeiro lugar, agradeço aos meus orientadores, Professor Paulo Sousa e Professora Joana Alves pela oportunidade de realizar a minha tese de mestrado sobre a sua orientação. Sei que tive altos e baixos e que isso muitas vezes não ajudou o desenrolar do trabalho. Obrigada pela paciência e pelo voto de confiança.

Um agradecimento especial ao Hospital onde realizei o trabalho, pela autorização para a realização do mesmo e por toda a disponibilidade e ajuda que me facultaram durante a recolha da informação. Hospital esse onde cresci profissionalmente e que guardarei para sempre no meu coração.

Aos meus pais, irmão e avó, muito obrigada por tudo, mais uma vez ajudaram-me a concluir mais uma etapa da minha vida, sei que muitas vezes não foi fácil para vocês também, sem o vosso apoio nada disto era possível. À minha mãe, mais uma vez, agradeço por toda a paciência e por estar sempre pronta para me ouvir e dar os melhores conselhos.

Agradeço aos meus queridos amigos Paulo Paixão e Maria Jesus Chasqueira, sem a vossa constante motivação possivelmente não teria chegado até aqui. Obrigada por terem sempre uma palavra amiga e reconfortante para me dar e por nunca me terem deixado desistir.

À minha querida amiga Vanessa, que me acompanha em todos os desafios da minha vida e que neste não foi exceção, agradeço por estar sempre ao meu lado, por não se cansar de me ouvir e por continuar sempre a acreditar em mim.

Aos meus amigos, aqueles que acompanharam esta fase de perto, obrigada por todo o apoio, sei que durante a realização deste trabalho não fui, muitas vezes, uma boa companhia, prometo recompensar-vos.

Dedico este trabalho ao meu querido avô, que apesar de já nos ter deixado há muitos anos, continua a ser até hoje a minha grande inspiração, que os valores que me transmitiu me acompanhem para o resto da vida.

Obrigada a todos que de uma maneira ou de outra ajudaram na elaboração deste trabalho.

Resumo

As infeções por MRSA estão associadas a altas taxas de mortalidade, doença prolongada e internamento hospitalar prolongado. Para diminuir as infeções por MRSA, a maioria das instituições realizam o rastreio de pacientes na admissão. O rastreio laboratorial de MRSA pode ser realizado através de diferentes metodologias, sendo as mais utilizadas a cultura em meios cromogénicos e as técnicas rápidas de biologia molecular. As primeiras apresentam um custo mais baixo, mas podem demorar até 48 horas a produzir resultados e as segundas são mais rápidas (2 horas) mas apresentam um custo mais elevado.

O principal objetivo do trabalho desenvolvido foi avaliar o impacto económico da implementação de uma técnica rápida de biologia molecular para rastreio de pacientes colonizados com MRSA num hospital privado português. Assim, pretendeu-se avaliar se a introdução desta nova metodologia, apresentava redução de custos comparativamente à anterior. Identificaram-se todos os indivíduos que realizaram o rastreio de MRSA (n = 2418), num hospital privado da região da grande Lisboa, entre janeiro de 2016 e dezembro de 2018. A metodologia anterior (meios cromogénicos), apesar de mais barata, é mais demorada obrigando ao isolamento dos pacientes durante a espera dos resultados. Para comparar as duas metodologias, considerou-se os custos não só do rastreio laboratorial, mas também do isolamento dos pacientes, que nos casos dos pacientes com rastreio negativo, revelavam-se custos desnecessários.

Durante o período em análise, o tempo médio evitável de isolamento foi de 49,3 horas, sendo o número total de dias de isolamento evitável de 1808,1 e os custos totais para 49,3 horas de isolamento evitável de 753,96 €. Tendo em conta a prevalência de MRSA da instituição, 12 %, o impacto económico da utilização da nova técnica foi de 460 104,12 €, mostrando assim que em termos globais a implementação da nova técnica traduziu-se numa redução de custos totais.

Este estudo reforçou a importância de se utilizarem técnicas rápidas de biologia molecular para o rastreio de MRSA, visto serem técnicas mais rápidas e que permitem apenas o isolamento de indivíduos que apresentem um rastreio positivo, evitando o isolamento desnecessário.

Palavras chave: *Staphylococcus aureus* meticilina resistente - MRSA; Rastreio; Cultura em meios cromogénicos; Técnicas rápidas de Biologia molecular; Isolamento evitável.

Abstract

MRSA infections are associated with high mortality rates, prolonged illness and prolonged hospital stay. To decrease MRSA infections, most institutions screen patients on admission. Laboratory screening for MRSA can be performed using different methodologies, the most used ones being culture in chromogenic media and rapid molecular biology techniques. The former have a lower cost, but can take up to 48 hours to produce results and the latter is faster (2 hours) but have a higher cost.

The main objective of the work developed was to evaluate the economic impact of implementing a rapid molecular biology technique for screening patients colonized with MRSA in a Portuguese private hospital. Thus, it was intended to assess whether the introduction of this new methodology presented a cost reduction compared to the previous one. All individuals who underwent MRSA screening (n = 2418) were identified in a private hospital in the Greater Lisbon region between January 2016 and December 2018. The previous methodology (chromogenic media), although cheaper, is longer, forcing patients to be isolated while waiting for the results. To compare the two methodologies, we considered the costs not only of laboratory screening, but also of isolating patients, which in the cases of patients with negative screening, proved to be unnecessary costs.

During the period under analyze, the average avoidable isolation time was 49,3 hours, with the total number of preventable isolation days being 1808,1 and the total costs for 49,3 hours of preventable isolation was 753,96 €. Taking into account the institution's prevalence of MRSA (12%) the economic impact of using the new technique was 460104,12 €, thus showing that in global terms the implementation of the new technique resulted in a reduction in total costs.

This study reinforced the importance of using fast molecular biology techniques for screening MRSA, as they are faster techniques that allow only the isolation of individuals who have a positive screening, avoiding unnecessary isolation.

Keywords: *Staphylococcus aureus methicillin resistant* - MRSA; Screening; Culture in chromogenic media; Fast molecular biology techniques; unnecessary isolation.

Índice

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. ENQUADRAMENTO TÉORICO	17
2.1. Infecções associadas aos cuidados de saúde (IACS).....	18
2.2. Infecção/ colonização por MRSA	22
2.3. Rastreio do MRSA.....	24
2.4. Testes laboratoriais para deteção de MRSA.....	29
2.5. Avaliação económica e custos relacionados com as IACS	32
3. METODOLOGIA.....	35
3.1. Contexto do estudo	36
3.2. Questão de investigação	36
3.3. Objetivos do estudo.....	36
3.3.1. Objetivo geral do estudo	36
3.3.2. Objetivos específicos	36
3.4. Tipo de estudo.....	37
3.5. Caracterização do local de estudo.....	37
3.6. População em estudo	38
3.7. Intervenção em estudo	38
3.8. Recolha de informação e de dados	40
3.8.1. Lista de pacientes elegíveis.....	41
3.8.2. Tempo médio evitável de isolamento.....	41
3.8.3. Cálculo dos custos totais das unidades de recursos utilizadas	41
3.8.4. Custo total da técnica antiga <i>versus</i> atual.....	42
3.8.5. Análise de sensibilidade para diferentes prevalências de MRSA.....	43
3.9. Tratamento dos dados	43
3.10. Aspetos éticos.....	43
4. RESULTADOS	45
4.1. Caracterização geral da amostra	46
4.2. Apresentação do tempo médio de isolamento com o método antigo de rastreio (isolamento evitável).....	47
4.2.1. Número total de dias de isolamento evitável	48
4.3. Apresentação dos valores atribuídos ao custo unitário a cada unidade de consumíveis.....	48
4.4. Apresentação dos valores atribuídos ao custo unitário a cada unidade de recurso identificado no rastreio com o método antigo e com o método atual	49
4.5. Apresentação dos valores atribuídos ao custo diário do quarto de internamento em regime de isolamento.....	49

4.6. Apresentação dos custos totais com cada uma das técnicas de rastreio e comparação dos mesmos	50
4.6.1. Custos totais com técnica antiga de rastreio de MRSA (método cultural em meios cromogénicos).....	50
4.6.2. Custos totais com técnica atual de rastreio de MRSA (método molecular) .	51
4.6.3. Diferença de custos entre os dois métodos de rastreio de MRSA	52
4.7. Comparação dos custos nos casos de resultado positivo para o MRSA com o método antigo e com método atual	52
4.8. Comparação dos custos nos casos de resultado negativo de MRSA com o método antigo e no método atual	53
4.9. Custo total da técnica antiga <i>versus</i> atual.....	53
4.9.1. Custos Totais com técnica antiga.....	54
4.9.2. Custos Totais com técnica atual	54
4.10. Análise geral do impacto económico da utilização da nova técnica	54
4.11. Análise de sensibilidade para diferentes prevalências de MRSA.....	55
5. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	56
6. CONCLUSÃO	62
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	65

Lista de figuras

1. Esquema representativo da metodologia do estudo.....	37
2. Histograma referente ao tempo de saída do resultado (horas).....	44
3. Histograma referente aos custos totais com a técnica antiga de rastreio de MRSA.....	46
4. Esquema representativo dos custos da técnica antiga <i>versus</i> atual.....	49
5. Gráfico da variação de custos <i>versus</i> prevalência de MRSA.....	50

Lista de tabelas

1. Tabela de distribuição de resultados pelo método de rastreio utilizado <i>versus</i> resultado do teste (positivo/negativo).....	43
2. Tabela de distribuição de resultados pelo método de rastreio utilizado <i>versus</i> sexo (masculino/feminino).....	43
3. Tabela de distribuição de resultado do teste (positivo/negativo) <i>versus</i> sexo (masculino/feminino).....	43
4. Tabela de distribuição da prevalência pelos dois métodos utilizados e resultado do teste <i>versus</i> sexo (masculino/feminino).....	44
5. Tabela referentes aos resultados estatísticos (média, mediano, minino e máximo e percentis) do tempo médio de isolamento com a utilização do método antigo de rastreio.....	44
6. Tabela das diferentes unidades de recurso identificadas e respetivo custo unitário.....	45
7. Tabela dos valores totais do método antigo e do método atual de rastreio de MRSA.....	46
8. Tabela do custo diário do quarto de internamento em regime de isolamento.....	46
9. Tabela referente aos resultados estatísticos (média, mediana, minino e máximo e desvio padrão) referentes aos custos totais com a técnica antiga de rastreio de MRSA.....	47
10. Tabela dos custos totais com a utilização do método antigo de rastreio para o tempo de isolamento evitável.....	47
11. Tabela dos custos totais com a utilização do método atual de rastreio.....	48
12. Tabela da diferença de custos entre os dois métodos de rastreio de MRSA...48	
13. Tabela dos custos por dia de internamento.....	49
14. Tabela do valor da técnica antiga e da técnica atual.....	49

Lista de abreviaturas

MRSA – *Staphylococcus aureus* metilina resistente

IACS – Infecções associadas aos cuidados de saúde

ECDC - Centro Europeu de Prevenção e Controlo de Doenças

CDC - Centro de controlo e prevenção de doenças dos Estados Unidos da América

PCR - *Polymerase Chain Reaction*

1. INTRODUÇÃO

O *Staphylococcus aureus* é uma bactéria comensal que coloniza as narinas (reservatório primário), axilas, faringe, vagina e/ou superfícies cutâneas lesadas. É estimado que 30% dos indivíduos saudáveis estejam colonizados com esta bactéria. Esta bactéria tem a capacidade de invadir e ao mesmo tempo de causar problemas em tecidos previamente saudáveis em qualquer local do corpo humano. O risco de infecção por esta bactéria aumenta com a presença de material protésico, incluindo cateteres intravasculares e em indivíduos imunocomprometidos. (1)(2)

Em 1961, no Reino Unido, foram descritas pela primeira vez estirpes de *Staphylococcus aureus* meticilina resistentes (MRSA), estas estirpes resistentes apareceram depois da introdução da meticilina, sendo atualmente um dos mais importantes microrganismos resistentes aos antibióticos responsáveis por grande parte das infeções associadas aos cuidados de saúde, a nível mundial. (3) Pensa-se que o aparecimento e aumento do MRSA adveio da pressão seletiva e do uso de antibióticos. Atualmente, este microrganismo multirresistente permanece não só como uma das principais causas de infeções associadas a cuidados de saúde, mas também a infeções adquiridas na comunidade. (4) O MRSA pode colonizar de forma assintomática a superfície da pele e da mucosa de pessoas saudáveis, mas também pode causar infeção em muitos locais, sendo um dos mais comuns causadores de pneumonia associada à ventilação mecânica, infeção da corrente sanguínea associada a cateteres venosos centrais, infeções do local cirúrgico, (5) artrite séptica, osteomielite, infeção associada a próteses, endocardite infecciosa, pielonefrite, meningite e infeções intra-abdominais. (6) Como em outras infeções multirresistentes, as infeções por MRSA estão associadas a altas taxas de mortalidade, doença prolongada e internamento hospitalar prolongado (com todos os riscos associados), bem como maior potencial para infeções adicionais com estirpes ainda mais resistentes, como o *S. aureus* intermédio à vancomicina (VISA) e *S. aureus* resistente à vancomicina (VRSA). (7)

A mortalidade da infeção por MRSA é aproximadamente o dobro da infeção por *Staphylococcus aureus* suscetíveis à meticilina. Este facto ainda não está completamente claro e as razões são complexas, mas incluem diferenças nas estirpes, fatores de risco, atraso na administração da terapêutica adequada e baixo desempenho dos antibióticos existentes para os MRSA, como os glicopeptídeos. (6) Como causas de transmissão desta infeção podem-se incluir o estado imunológico do hospedeiro (alteração nas defesas), a capacidade deste microrganismo de colonizar os indivíduos e o contacto com meio hospitalar, podendo ser destacado o tempo prolongado de internamento hospitalar, a exposição a antibioterapia de largo espectro e a utilização de dispositivos médicos invasivos. (8)

Na Europa, o MRSA é uma das principais causas de infeções associadas aos cuidados de saúde (IACS). Em 2008, Portugal apresentava uma prevalência de MRSA superior a 50%, sendo o único país da Europa com esta prevalência.(9) No mesmo ano, o Centro Europeu de Prevenção e Controlo de Doenças (ECDC), calculou que um número total de 171 200 infeções nosocomiais por MRSA são adquiridas anualmente nos Estados Membros da União Europeia (UE), na Islândia e na Noruega, resultando num excedente de 5400 mortes atribuíveis, mais de 1 milhão de dias de internamento em excesso e 380 milhões de euros de custos hospitalares adicionais. As infeções por MRSA representavam 44% das infeções hospitalares, sendo responsáveis por um acréscimo de 41% de dias de internamento e 21% da mortalidade resultante das infeções hospitalares. Desta forma, o rastreio de indivíduos colonizados e o diagnóstico de indivíduos infetados por MRSA é crucial nos pacientes internados, nos pacientes institucionalizados, assim como nos pacientes em ambulatório. Nos últimos anos, têm-se observado um aumento do número de infeções por MRSA nos pacientes em ambulatório, tornando-se assim um problema não só a nível hospitalar, mas também como na sociedade em geral. (10)

São definidos como pilares principais da prevenção e controlo do MRSA, a implementação da higienização das mãos e o uso racional de antibióticos. (11)(12) Muitos exemplos conseguiram mostrar que se forem utilizadas medidas de controlo de infeção corretas e dirigidas, pode reduzir-se a propagação de MRSA em ambientes de saúde. Existem evidências de que a realização do rastreio dos indivíduos colonizados pode ajudar a diminuir as taxas de infeção por MRSA em hospitais, este facto é apoiado por estudos fundamentados por dados epidemiológicos e de modelos matemáticos que mostram que, sem o rastreio, outras medidas de controlo de infeção podem falhar na redução efetiva da disseminação do MRSA. Foi assim demonstrado que o rastreio nasal, as preocupações de contato com indivíduos colonizados ou infetados com MRSA, a higienização das mãos e as mudanças na cultura institucional reduziram as infeções por MRSA em 62%. (5) Os potenciais benefícios do rastreio incluem: isolamento precoce de pacientes colonizados por MRSA para prevenir a transmissão; descolonização e profilaxia peri-operatória otimizada para prevenir infeções do local cirúrgico; e, evitar o isolamento desnecessário de pacientes de risco quando não colonizados. (13)

Um estudo prospetivo conduzido no Reino Unido avaliou o uso de testes de cultura *versus* testes de biologia molecular rápidos como a *Polymerase Chain Reaction* (PCR) no rastreio de MRSA em pacientes cirúrgicos. Neste estudo, os investigadores descobriram que o rastreio foi realizado em todos os pacientes admitidos por mais de 24 horas, utilizando testes moleculares rápidos, traduzindo-se numa redução

significativa da taxa de transmissão do MRSA. Isso foi atribuído à implementação precoce de procedimentos de controlo de infeção, tendo sido identificados menos de 20% de portadores de MRSA que foram colocados em isolamento de contacto. (14) Esses resultados são apoiados também por um estudo holandês que analisou o isolamento preventivo em indivíduos com suspeita de colonização por MRSA, onde o uso de testes rápidos de PCR para identificar portadores de MRSA resultou numa redução em 60% no número de dias de isolamento para 2422 dias, evitando 6370 dias de isolamento. (15)

Tal como foi descrito anteriormente, muitos exemplos apoiam que a disseminação do MRSA em ambientes de saúde pode ser reduzida com medidas de controlo de infeção direcionadas. O ECDC publicou uma revisão onde foi realizada uma análise sistemática da literatura, relativamente às evidências do uso de culturas bacterianas para o rastreio de MRSA, o benefício de testes rápidos de rastreio de MRSA, bem como o uso de terapêuticas de descolonização e diferentes tipos de medidas de isolamento. Nesta revisão, foram incluídos 83 estudos publicados entre 2000 e 2012, estes descreveram boas evidências apoiando o papel do rastreio seguido do uso da descolonização. No entanto, concluíram também que as medidas de prevenção e controlo do MRSA não permitem uma orientação clara, porque a eficácia dessas intervenções parece depender muito da prevalência de MRSA, do cumprimento das medidas de controlo de infeção (por exemplo, higiene das mãos), da incidência e do tipo de infeções e das taxas de transmissão dentro do respetivo contexto de implementação. (10)

Quando existe critério para o rastreio de portadores de MRSA na admissão hospitalar, este idealmente deve realizar-se através de técnicas de biologia molecular, uma vez que esta metodologia produz a saída de resultados mais rápidos, com conseqüente diminuição direta de custos em medidas de isolamento de contacto. (1) A maioria dos estudos e observações realizadas durante surtos de MRSA apoiam o isolamento dos pacientes em quartos individuais. Desta forma, onde existam instalações que permitam o isolamento de pacientes com MRSA (alas de isolamento, quartos individuais, salas de coorte), o seu uso deve ser recomendado.(10)

As IACS, inquestionavelmente, apresentam efeitos significativos na mortalidade e morbidade. Os custos destas infeções estão diretamente relacionados com testes de diagnóstico e com os tratamentos extras prestados, bem como com o aumento do tempo de internamento, o isolamento, as comorbidades e complicações pós-alta. No entanto, quantificar a carga económica exata atribuível às IACS continua a ser uma questão desafiadora para os economistas da saúde. (16)

Este trabalho foi realizado num hospital privado português na área da grande Lisboa. Segundo as políticas implementadas neste hospital, sempre que um indivíduo é admitido em contexto de episódio de internamento (quer de forma aguda ou eletiva para determinado procedimento), o médico responsável pelo internamento deve realizar uma avaliação inicial de risco epidemiológico, recorrendo para isso ao preenchimento do inquérito epidemiológico de admissão. A utilização deste inquérito permite a identificação precoce de indivíduos com suspeita ou confirmação de colonização e/ou infeção por microrganismos epidemiologicamente significativos (como o MRSA), e por outro lado, situações clínicas que, pelas suas características, representem uma elevada probabilidade de contaminação ambiental. Quando a resposta a este inquérito é positiva são realizados os chamados estudos de colonização (zaragatoa nasal e peri-anal) para rastreio laboratorial de MRSA.

Até junho de 2016, o método laboratorial utilizado para rastreio de MRSA neste hospital, era o método de cultura em meios cromogénicos, a partir desta data foi alterada a metodologia, começando a ser realizado o rastreio através de uma técnica de biologia molecular (PCR). A mudança de metodologia prendeu-se com o facto de se pretender uma técnica que fosse mais rápida em produzir resultados, e assim diminuir o tempo desnecessário de isolamento (no caso dos indivíduos com rastreio negativo). Esta mudança foi vista como uma mais-valia na prestação de cuidados de saúde, tendo em consideração todos os benefícios que advém de um rápido e dirigido rastreio de pacientes colonizados por MRSA, podendo assim serem tomadas mais precocemente medidas de isolamento de contacto.

A realização deste trabalho adveio do interesse de estudar o impacto económico da introdução da nova técnica de rastreio de MRSA, técnica que produz resultados em 2 horas, mas com um custo mais elevado relativamente à técnica anterior, que pode demorar entre 24 e 72 horas a produzir resultados, mas como um custo bastante mais baixo. Na realização do rastreio pelo método de cultura (técnica anterior), o indivíduo permanecia em isolamento até saber o resultado, se o mesmo fosse negativo, era “levantado” o isolamento, caso contrário permanecia em isolamento até ter rastreios negativos e/ou até à data da alta clínica. Esta situação conduzia a custos evitáveis, uma vez que um indivíduo que não fosse colonizado com MRSA (rastreio negativo) não teria necessitado de ter estado em isolamento, e adicionalmente o custo com o quarto de isolamento e todo o equipamento de proteção individual era evitável. Com a nova técnica implementada, os pacientes só são colocados em isolamento se efetivamente tiverem colonizados por este microrganismo multirresistente, ou seja, a decisão do isolamento só é tomada após o laboratório emitir o resultado, sendo assim evitável (no

caso dos pacientes não colonizados) o custo de pelo menos 24 horas de isolamento. Este estudo incidiu sobre o cálculo do custo por dia de isolamento evitado e os custos incrementais do teste rápido de rastreio para MRSA quando comparado ao rastreio pelo método de cultura em meios cromogénicos.

Desta forma, o objetivo geral do estudo é avaliar o impacto económico da implementação da técnica rápida de biologia molecular para rastreio de pacientes colonizados com MRSA num hospital privado português.

2. ENQUADRAMENTO TÉORICO

2.1. Infecções associadas aos cuidados de saúde (IACS)

O termo infecção associada aos cuidados de saúde (IACS), tem sido utilizado quando se pretende descrever todas as infecções que surgem no decurso do contacto com cuidados de saúde. No entanto, uma das maiores redes de vigilância epidemiológicas, como é o caso do Centro de controlo e prevenção de doenças dos Estados Unidos da América (CDC), utiliza o termo IACS quando se pretende referir apenas a infecções adquiridas em contexto hospitalar. Desta forma, para o CDC, a IACS “é uma situação sistémica ou localizada que resulta de uma reação adversa à presença de um agente (ou agentes) infeccioso (s) ou da sua toxina (ou toxinas), que não estava presente ou em incubação no momento da admissão na unidade hospitalar que ocorre após as primeiras 48 horas de admissão hospitalar”. (8)

Nos últimos anos as IACS sofreram alterações, deixando de ser exclusivamente dos hospitais e começaram a ter impacto também em contexto de ambulatório. Assim, começaram a surgir em grande número pacientes com infecções com origem na comunidade, mas que tiveram contato anterior com serviços de saúde, não se encaixando, no entanto, na descrição de infecção adquirida no hospital acima descrita. Por sua vez, várias definições de IACS têm surgido, o que têm dificultado a análise dos dados da literatura e uma falta de consenso relativamente à escolha da mais abrangente. Contudo, a definição original descrita por *Friedman* e colaboradores parece ser a mais consensual. (17) Segundo estes, as IACS definem-se como “uma infecção presente à admissão ou que se desenvolve nas primeiras 48 horas após a admissão, no doente que cumpra qualquer um dos seguintes critérios:

- a) Tenha recebido terapêutica intravenosa, tratamento de feridas ou cuidados de enfermagem especializados no domicílio; ou tenha autoadministrado terapêutica intravenosa nos 30 dias que antecedem o aparecimento da infecção;
- b) Tenha estado no hospital ou numa clínica de hemodiálise ou tenha recebido quimioterapia nos 30 dias que antecederam o aparecimento da infecção;
- c) Tenha estado hospitalizado num hospital de agudos por dois ou mais dias nos 90 dias que antecederam o aparecimento da infecção;
- d) Tenha residido num lar ou numa unidade de cuidados de saúde continuados.”

Nesta descrição mais generalizada, também estão incluídas as infecções adquiridas em unidades de cuidados continuados, em unidades de saúde em regime de

ambulatório, em lares e também as infeções desenvolvidas pelos profissionais de saúde no decorrer da sua atividade. (8)(17) Resumindo, as IACS caracterizam-se por serem infeções adquiridas pelos indivíduos no decorrer da prestação dos cuidados e procedimentos de saúde e que pode também afetar os profissionais de saúde durante o exercício da sua atividade. Apesar das IACS não serem um problema novo, apresentam cada vez mais relevo em Portugal e no mundo. Alguns estudos internacionais têm demonstrado que quase um terço das infeções adquiridas no decurso da prestação de cuidados de saúde são seguramente evitáveis. (18)

As causas das IACS podem estar relacionadas com agentes infecciosos de origem endógena ou exógena. As fontes endógenas têm origem em locais com flora, como o nariz, a boca, a pele ou/e trato gastrointestinal. As fontes exogéneas têm origem externa, como outros pacientes, visitas, profissionais de saúde, dispositivos e equipamentos médicos. Quando o tema IACS é abordado, devemos ter sempre em linha de conta que as colonizações não são incluídas nas IACS, estas definem-se apenas pela presença de microrganismos que não causam sinais ou sintomas. Por outro lado, os indivíduos que se encontram colonizados são muitas vezes a origem da contaminação.(8) Segundo a Organização Mundial da Saúde as IACS constituem hoje uma epidemia silenciosa. (19)

As IACS são o evento adverso mais comum durante a prestação de cuidados de saúde, atualmente nenhum país nem nenhuma instituição pode dizer que têm o problema resolvido. Com base em dados fornecidos e recolhidos em vários países, é estimado que por ano, centenas de milhões de indivíduos em todo o Mundo sejam afetados por IACS. Todos os dias, as IACS dão origem a internamentos prolongados, incapacidade a longo prazo, aumento da resistência de microrganismos a antimicrobianos, custos suplementares elevados para os sistemas de saúde, altos custos para os pacientes e para as suas famílias e em mortes desnecessárias. Apesar das IACS serem descritas como o evento adverso mais comum nos cuidados de saúde, não se conhece a sua verdadeira carga global pelo facto de ser difícil compilar dados de confiança, um vez que a maioria dos países não dispõem de ferramentas como sistemas de vigilância para as IACS, e por outro lado os que dispõem são confrontados com a complexidade e a falta de uniformidade de critérios para o diagnóstico.(25)

Na Europa, os estudos descrevem uma prevalência de 5 a 10 % de infeções em indivíduos internados. Anualmente, é estimado haver sensivelmente 3 milhões de casos e 50 000 mortes relacionadas em toda a União Europeia. Em março de 2009 foi realizado em Portugal, o “Inquérito Nacional de Prevalência de Infeção” pelo Programa Nacional de Controlo de Infeção (PNCI-DGS), onde foram incluídos 21 459 indivíduos

internados em 144 hospitais distribuídos de norte a sul do país, observando-se uma prevalência de 11,03 % de IACS em 9,8 % de indivíduos hospitalizados. (20)

É estimado que as taxas de incidência sejam normalmente metade das taxas de prevalência observadas. Isto traduz-se que pelo menos 5 em cada cem indivíduos assistidos em unidades hospitalares em Portugal podem ter adquirido uma infeção em resultado do seu internamento. (21) No inquérito de prevalência de infeção realizado na Europa em 2012, Portugal apresentava uma taxa de infeção adquirida a nível hospitalar superior à média europeia de 6,1%. Verificou-se também que quase metade dos indivíduos internados (45,3%), tinham sido medicados com antibiótico no internamento estudado, comparativamente aos hospitais europeus em que essa percentagem foi de 35,8%. (22)

A toma de antibióticos traduz-se num aumento da pressão de seleção de estirpes resistentes, relacionando-se assim diretamente com o aumento das resistências. Por sua vez, a prescrição inapropriada de antibióticos que origina o aumento da probabilidade de ocorrer eventos adversos, pela ausência do benefício clínico da sua utilização, assim como no aumento das resistências aos antibióticos, sendo vista como uma das grandes ameaças de saúde pública em todo o mundo. (23) A utilização inapropriada de antibióticos, ao contrário de outro tipo de medicação, apresenta um impacto negativo não só para o próprio paciente, mas também para outros pacientes que não são expostos aos antibióticos diretamente, através de poderem contrair infeções com bactérias resistentes. Algumas projeções internacionais descrevem que, se não houver mudança de comportamentos, em 2050 poderão morrer cerca de 390 000 pessoas por ano na Europa e 10 milhões em todo o mundo, como consequência direta das resistências aos antimicrobianos. (1)

As IACS estão entre as principais complicações da terapêutica médica moderna, devido ao aumento da idade e complexidade dos pacientes, aumento da utilização de dispositivos invasivos e, muitas vezes, uso inadequado de terapêutica antimicrobiana. As IACS mais importantes são aquelas relacionadas com dispositivos invasivos: infeções da corrente sanguínea associadas ao cateter central, infeções do trato urinário associadas ao cateter vesical, pneumonia associada à ventilação mecânica e as infeções do local cirúrgico. Muitas destas infeções associadas a dispositivos são causadas por microrganismos resistentes a múltiplos fármacos, tais como *Clostridioides difficile*, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), *Enterococcus* sp. resistentes à vancomicina (VRE) e bacilos Gram-negativos multirresistentes. (24)

Embora se saiba que algumas destas infeções poderiam ser inevitáveis, os avanços tecnológicos e terapêuticos poderiam resultar na prevenção de um número significativo de infeções. Contudo, é desconhecido o número de IACS que são potencialmente evitáveis. (21)

As infeções nosocomiais causadas por MRSA são um importante problema de saúde na maioria dos países desenvolvidos. (25) Apesar do crescente número de relatos de infeções causadas pelos chamados MRSA associados à comunidade, a maioria das infeções por MRSA ainda está relacionada ao ambiente hospitalar. (26) As infeções por MRSA resultam desta forma num problema de Saúde Pública em todo o mundo, tendo associado um peso significativo em termos de morbilidade, mortalidade e custos. (8)

Em Portugal, foi desenvolvido o “Plano Nacional para a Segurança dos Doentes 2015-2020”, este plano sugere a aplicação de ações transversais, que vão permitir melhorar a segurança da prestação de cuidados de saúde em todos os níveis de cuidados, de forma integrada e numa lógica de melhoria contínua da qualidade. O referido plano baseia-se em 9 objetivos estratégicos, sendo um deles “Prevenir e controlar as infeções e as resistências aos antimicrobianos”. Para que este objetivo fosse possível, definiram-se metas específicas a atingir até 2020, tais como:

- ✓ **“Atingir uma taxa de prevalência de infeção hospitalar de 8%;**
- ✓ Reduzir em 50% face a 2014, o consumo de antimicrobianos;
- ✓ **Atingir uma taxa de MRSA de 20%;**
- ✓ Reduzir em 50% face a 2014, o consumo de carbapenemes;
- ✓ Reduzir em 50% face a 2014, o consumo de quinolonas.” (27)

Com populações cada vez mais instruídas e com a ampla disseminação de informações através das redes sociais, há uma oportunidade para que a boa ciência conduza abordagens centradas na comunidade e no paciente para reduzir as IACS e proteger a segurança do paciente. Mesmo sabendo-se que a medida mais eficaz para reduzir infeções tenha evidências geradas há um século e meio e ainda não seja praticada universalmente. A correta higiene das mãos é sem dúvida o ponto chave de qualquer medida de controlo de infeção para reduzir o IACS. (24)

As principais medidas de prevenção e controlo baseiam-se, fundamentalmente por serem cumpridas as boas práticas, tais como: as precauções básicas (como higiene das mãos, uso adequado de equipamentos de proteção individual, controlo ambiental), e no uso correto dos antibióticos. (21)

2.2. Infecção/ colonização por MRSA

O termo **colonização** é usado para definir o crescimento e multiplicação de um microrganismo em superfícies epiteliais do hospedeiro, sem expressão clínica ou imunológica. Por outras palavras, pela presença permanente ou transitória de qualquer microrganismo num hospedeiro, dissociada de sinais ou sintomas de doença infecciosa. Apenas como uma evidência microbiológica, sem significado patológico, não havendo necessidade de tratamento. Poderá ou não ser percussor de uma infecção. Por outro lado, a **Infecção**, é a transmissão bem-sucedida de um microrganismo a um hospedeiro causando danos decorrentes da invasão, multiplicação ou ação de produtos tóxicos (através de toxinas). Poderá manifestar-se de forma clínica ou subclínica, acompanhada por uma mensurável resposta imunológica/ inflamatória do hospedeiro. (28)

É sabido que a maioria das infecções é precedida pela colonização com MRSA e a interação com o sistema de saúde continua a ser um fator de risco importante para o transporte de MRSA, com pacientes colonizados representando o principal reservatório a partir do qual a transmissão ocorre.(29)

A aquisição nosocomial de MRSA ocorre por meio da transmissão de paciente para paciente (isto é, transmissão cruzada via profissionais de saúde transitoriamente colonizados ou por material ou equipamentos contaminados) ou por transmissão de profissionais de saúde persistentemente colonizados por MRSA, a transmissão cruzada ocorre oito vezes mais frequentemente que a transmissão de um profissional de saúde persistentemente colonizado em ambientes de alta prevalência. Em comparação com as diferentes unidades dentro do hospital, o risco de transmissão é maior nas unidades de cuidado intensivos (razão 3: 1) devido à maior suscetibilidade dos pacientes, contatos mais intensos com o paciente e maior uso de antibióticos, o que pode dar às bactérias resistentes uma vantagem em colonizar pacientes comparadas com bactérias não resistentes. (30)

As taxas de colonização ou infecção pelo MRSA variam de acordo com a localização geográfica, o tipo de unidade de saúde e a população específica em estudo. Em ambientes de cuidados agudos, a prevalência de colonização por MRSA varia de acordo com a localização do paciente dentro das instalações.(31)

A colonização nasal, inguinal, axilar ou retal com *S. aureus* suscetível ou resistente à metilicina, geralmente precede a infecção. (32) A colonização nasal de MRSA pode ser encontrada em 1% a 2% da população em geral e em 10% a 15% dos pacientes internados. Vários estudos descrevem que os pacientes colonizados por

MRSA têm maior risco de infecções invasivas por MRSA em comparação com pacientes não colonizados. A colonização por MRSA apresenta também um risco muito maior de infecção do que a colonização de *Staphylococcus aureus* sensíveis à meticilina (MSSA). Os pacientes internados que se sabe serem colonizados com MRSA devem ser monitorizados de perto quanto a sinais e sintomas de infecção subsequente. A colonização nasal por MRSA está associada a um aumento de 4 vezes no risco de infecção por MRSA. (33)

2.3. Rastreio do MRSA

O rastreio de portadores de MRSA é efetuado através do uso de testes microbiológicos capazes de detetar a presença mucocutânea de MRSA de indivíduos sem infeção clínica. Este é um componente essencial das estratégias de controlo do MRSA em hospitais de agudos e também é potencialmente útil em outros estabelecimentos de saúde, tanto em ambientes endémicos como de baixa incidência de MRSA. É conhecido que mais de metade do reservatório de pacientes colonizados por MRSA internados em hospitais passará despercebido em amostras clínicas para testes diagnósticos de rotina, a menos que amostras de zaragatoas das narinas, pele, feridas, reto e/ou orofaringe sejam testados especificamente para detetar o MRSA usando técnicas de cultura seletiva e / ou técnicas de biologia molecular. (34) (35)

Os portadores de MRSA (indivíduos colonizados) podem atuar como uma fonte de transmissão para outros pacientes que se encontrem nas mesmas instalações, a menos que sejam prontamente identificados e tratados com precauções adicionais de isolamento. Os modelos matemáticos apoiam a visão de que, sem o rastreio de portadores e sem a implementação de medidas de isolamento e descolonização de portadores, não será possível diminuir a transmissão do MRSA em instituições de saúde, principalmente em unidades hospitalares de agudos. (30) Além disso, o rastreio de portadores de MRSA antes das cirurgias parece ser benéfico para o paciente individual na redução do risco de infeção do local cirúrgico, permitindo descolonização tópica pré-operatória direcionada para MRSA e / ou profilaxia peri operatória. (31) A vigilância ativa do MRSA pode também fornecer informações sobre o *status* de colonização, o que pode ajudar os clínicos a escolher a antibioterapia mais apropriada nos casos de infeção. (32) Assim, uma medida chave para o controlo do MRSA é a deteção precoce de portadores (rastreio) para se iniciarem medidas apropriadas de controlo de infeção, terapêuticas de supressão e antibioterapia adequada. O rastreio de MRSA tem o potencial de aumentar a segurança do paciente e reduzir o risco de transmissão deste microrganismo multirresistente para outros pacientes, reduzindo assim o custo do tratamento hospitalar. (36)

Depois de terem falhado algumas estratégias convencionais para controlo do MRSA, alguns especialistas e autoridades de saúde pública promoveram o rastreio para detetar portadores assintomáticos de MRSA, como uma estratégia de prevenção eficaz. Diferentes estudos mostraram resultados contraditórios, mas também levantaram inúmeras questões sobre as populações apropriadas para o rastreio universal *versus* direcionado, método (s) de triagem (s) e intervenção (ões).(37) Assim, um aspeto que

ainda não é unânime e que não se encontra resolvido é a decisão sobre quem deve ser rastreado na admissão hospitalar. Muitas questões controversas envolvem o desenvolvimento de recomendações para o rastreio e diagnóstico clínico de infecção por MRSA. Algumas delas baseiam-se se o rastreio deve ser direcionado ou universal, nos métodos de teste mais adequados e nas consequências económicas (custos) da adoção de uma abordagem em detrimento de outra. Relativamente a quem deve ser dirigido o rastreio, as opções variam entre um rastreio universal (realizada para todos os pacientes admitidos) e o rastreio seletivo (seleção de grupos de alto risco). (38)

Alguns estudos observacionais documentaram existir uma grande redução na incidência de infecção por MRSA após a introdução do rastreio universal e do isolamento de portadores em todos os casos de internamento hospitalar (39), assim alguns modelos matemáticos sugerem que o rastreio universal seria o mais eficaz. (30) No entanto, o rastreio seletivo é a prática mais aceite, por razões de custo e logística. (39)

Os métodos convencionais de deteção baseados em cultura para MRSA são demorados, o que leva a precauções de isolamento atrasadas ou desnecessárias. Atualmente, novas técnicas laboratoriais permitem um rastreio rápido de portadores de MRSA, o que pode reduzir a carga logística e financeira associada ao isolamento preventivo e melhorar a qualidade da prestação de cuidados aos pacientes. A economia de custos depende do número de dias de isolamento preventivo que podem ser evitados devido a resultados negativos da PCR. (15)

À luz da crescente incidência de infeções multirresistentes, incluindo aquelas causadas por MRSA, os diferentes países implementaram o rastreio direcionado ou universal dos internamentos hospitalares para identificar portadores de MRSA. Nos Países Baixos, existem recomendações para o rastreio seletivo de todos os pacientes transferidos do exterior ou para rastreio universal de todas os internamentos hospitalares. No Reino Unido, o rastreio universal foi aplicado em todos os internamentos hospitalares. Noutros países (por exemplo, nos EUA), mesmo onde existem recomendações ou diretrizes legislativas, houve uma absorção limitada do rastreio universal do MRSA, em parte devido a restrições financeiras e logísticas ou à falta de consenso sobre o que fazer com os dados obtidos. (38)(40)

Alguns países, como os países escandinavos e os Países Baixos, mantiveram os níveis de prevalência de infeções hospitalares por MRSA inferior a 1 %, presumivelmente devido à implementação de políticas nacionais para identificar a transmissão de MRSA e medidas específicas de controlo de infecção para a manipulação de pacientes colonizados. Essa política denominada “search & destroy” (S & D) foi

implementada na década de 1980; no entanto, embora esta estratégia tenha sido bem sucedida não se apoia em estudos bem elaborados, e a importância relativa de componentes individuais nunca foi determinada.(30) Essa política é caracterizada pelo rastreio e isolamento preventivo de grupos de alto risco, bem como tratamento de infeções e isolamento de pacientes positivos para MRSA num quarto individual até que a descolonização seja realizada com sucesso. Os aspetos negativos desta política são os custos extras associados (41), uma qualidade potencialmente reduzida do atendimento ao paciente, uma redução na capacidade de admissão hospitalar por causa do isolamento de pacientes em quartos individuais e a necessidade de fechar temporariamente algumas enfermarias. (30)

Em Portugal, segundo a Norma nº 018/2014 de 09/12/2014 atualizada a 27/04/2015 da DGS, “deve ser realizada o rastreio de portadores de MRSA, em todos os serviços/unidades de internamento de hospitais e unidades de internamento de cuidados continuados integrados, aos doentes com risco acrescido de colonização ou infeção por MRSA, nomeadamente:

- a) Todos os doentes transferidos de outras unidades hospitalares com internamento nessa unidade de saúde superior a 48 horas e,
- b) Todos os que verifiquem um ou mais destes critérios: uso de antibióticos nos seis meses anteriores, internamento nos seis meses anteriores, hemodiálise, internamento em unidades de cuidados continuados ou lar/residência de idosos, presença de dispositivos invasivos, presença de feridas crónicas e colonização prévia por MRSA. “

Quando indicado o rastreio de portadores de MRSA na admissão deve ser realizado através da colheita de uma zaragatoa nasal e/ou amostra de ferida cutânea (se existir), ficando o indivíduo em isolamento de contacto até à saída do resultado do teste de rastreio. Todos os indivíduos colonizados, infetados ou suspeitos de ter infeção ou colonização por MRSA, têm indicação para ser colocados em situação de “isolamento/ precauções de contacto”. Na prestação de cuidados a estes pacientes, os profissionais de saúde devem ter medidas de precauções de contacto até existir evidência de erradicação ou até à saída/alta do paciente. De preferência, estes pacientes devem ser internados em quarto com acesso a instalações sanitárias independentes. No que diz respeito às visitas a estes pacientes, estas visitas devem ser instruídas a utilizar as medidas de preocupação de contacto. Esta norma, refere ainda que quando indicada a pesquisa ativa de portadores de MRSA na admissão deve ser realizada de preferência por uma técnica de biologia molecular como a PCR, uma vez

que esta metodologia conta com a obtenção de resultados mais rápidos e por sua vez com redução de custos em medidas de isolamento de contacto. (1)

Os potenciais benefícios do rastreio incluem: isolamento precoce de pacientes colonizados por MRSA para prevenir a transmissão; descolonização e profilaxia peri-operatória otimizada para prevenir infeções do local cirúrgico; e, evitar o isolamento desnecessário de pacientes de risco quando não colonizados. (13) Outros benefícios teóricos incluem uma redução na morbidade e uma redução de custos de internamentos através de internamentos mais curtos e menos dias de isolamento preventivo, bem como o direcionamento da terapêutica para pacientes individuais (particularmente se o rastreio rápido de MRSA for usado). (42) Como lado negativo, particularmente quando a prevalência é baixa, passa por o rastreio universal puder resultar no isolamento desnecessário de pacientes com MRSA, num aumento nos problemas psicológicos para os pacientes que são colonizados e colocados em isolamento e num aumento dos custos laboratoriais e hospitalares. (43)(44)

Foi demonstrado também que o rastreio realizado como única medida não é eficaz. Uma abordagem adotada por muitas instituições, é a da realização de um rastreio dirigido e não universal nos hospitais com uma prevalência inferior a 5%, predominantemente com meios cromogénicos, exceto para unidades de alto risco e pacientes graves para os quais testes moleculares poderiam ser economicamente viáveis, depois de considerar cuidadosamente a epidemiologia local do MRSA, práticas de controlo de infeção e vulnerabilidade da população de pacientes. (37)

Claramente, a incidência e a carga económica-sanitária do MRSA variam amplamente, não apenas entre diferentes países, mas também entre diferentes instituições no mesmo país e entre diferentes grupos de pacientes. Essas diferenças são cruciais na escolha dos métodos de rastreio mais adequados para adotar a nível nacional e local. No entanto, o que é ideal em termos de segurança do paciente nem sempre é economicamente viável. (37)

Em muitos locais, o rastreio é apenas nasal, no entanto, o rastreio extra-nasal aumenta a deteção da colonização por MRSA em cerca de 33%, detetando o rastreio nasal 66% dos portadores de MRSA. As amostras de orofaringe, axilas, feridas e reto aumentam a deteção em 21%, 7%, 17% e 20%, respetivamente. Desta forma, a triagem extra-nasal de MRSA aumentará a deteção de MRSA num terço em comparação à triagem nasal isoladamente. O teste extra-nasal pode ser uma estratégia valiosa para o controlo de surtos ou em situações de doença persistente, particularmente quando

combinado com descolonização ou protocolos aprimorados de prevenção de infecções.
(45)

2.4. Testes laboratoriais para detecção de MRSA

Uma das principais tarefas na luta contra os microrganismos multirresistentes, é melhorar os métodos de diagnóstico e de rastreio e o perfil de resistências. Embora o foco da microbiologia clínica seja, predominantemente, o diagnóstico da infecção e por sua vez a administração do antibiótico correto ao doente, este assume cada vez mais um importante papel nas estratégias para monitorizar, prevenir e controlar as IACS. (46) No que diz respeito às novas metodologias utilizadas pela microbiologia clínica, os testes de *point-of-care* apresentam a capacidade de dar um diagnóstico mais rápido não só para a situação atual do doente (melhorando o seu *outcome*) mas também no que diz respeito à diminuição da prescrição de antibióticos, com a consequente redução da seleção de microrganismos com perfil de multirresistência. No entanto, continuam a ser realizados estudos que permitam demonstrar as vantagens clínicas e o custo-efetividade destas estratégias. (8)

Atualmente, as *guidelines* existentes não fazem nenhuma recomendação específica em relação ao método específico a utilizar para realizar o rastreio de MRSA, apresentando as várias alternativas e as vantagens e desvantagens de cada uma delas. (47) A escolha do método de rastreio para MRSA é influenciada pelo tipo de instituição, infraestrutura laboratorial, especialização do pessoal e recursos disponíveis para o laboratório e deve ser ainda baseada em elementos como sensibilidade e especificidade, tempo de resposta, número de amostras processadas e cálculos de custo-benefício. As características de desempenho dos testes atuais também são uma questão importante. Atualmente, na Europa, a maioria dos testes de detecção de MRSA ainda são realizados em laboratórios de microbiologia e não estão implementados em sistemas de *point-of-care*. Em algumas realidades, os serviços microbiologia clínica não estão disponíveis 24 horas por dia, especialmente no período da noite, e, portanto, questões operacionais também devem ser consideradas na escolha do teste apropriado. Isto é particularmente importante quando se considera a saída dos resultados e a consequente implementação medidas de isolamento e de descolonização. (37)

De uma forma geral, existem diferentes formas de rastrear laboratorialmente o MRSA, através da:

- ✓ Cultura convencional, que pode demorar entre 1 e 5 dias a produzir resultados;

- ✓ Cultura em meios cromogénicos, que pode demorar entre 1 e 3 dias a dar resultados;
- ✓ Técnicas de biologia molecular (amplificação de ácidos nucleicos) como a PCR que produzem resultados em horas.

As culturas microbiológicas convencionais são ainda consideradas como *gold standard*, esta metodologia permite a deteção e identificação de microrganismos viáveis e ainda a realização do teste de sensibilidade aos antibióticos. As culturas microbiológicas convencionais são 100% confiáveis, mas requerem algum tempo, podendo atingir até 5 dias. (48) Ainda dentro dos métodos de cultura temos a deteção de MRSA em culturas seletivas em meios líquidos e/ ou sólidos. O desenvolvimento de meios seletivos com substratos de enzimas cromogénicos demonstraram seletividade e especificidade superior, e tempo mais rápido para deteção no rastreio de MRSA do que meios de cultura seletivos convencionais como o manitol salgado. (37) Nestes meios cromogénicos, o MRSA é, normalmente, detetado entre 24 e 48 horas. Em alguns laboratórios, utilizam ainda uma cultura em caldo de enriquecimento antes da inoculação no meio seletivo, este método ainda permanece como *standard* para a deteção de MRSA. Um estudo realizado em 2009, mostrou que este pré-enriquecimento da amostra durante a noite pode aumentar o número de amostras positivas para MRSA, no entanto este método acresce pelo menos 12 horas ao método de cultura. (49)

Resumindo, os resultados da cultura podem levar de 1 a 5 dias até serem definitivos, com consequências óbvias para o início do isolamento e controlo do MRSA, embora os tempos médios estejam entre 24 e 48 horas na prática atual com a utilização de meios de cultura cromogénicos. (50)

Em consequência das limitações existentes com a utilização de métodos convencionais baseados em cultura, foram desenvolvidos novos métodos de identificação de microrganismos baseados na deteção de proteínas (como MALDI-TOF *matrix-Assisted laser Desorption Ionization time-Of-Flight*) ou ácidos nucleicos (como a PCR - *polymerase Chain reaction*), com intuito de reduzir o tempo até aos resultados definitivos, no entanto a alguns destes métodos necessita sempre do crescimento prévio em cultura (pelo menos 24 horas). (51)

Quando comparado o tempo de processamento da amostra biológica utilizando métodos convencionais e de deteção molecular, verifica-se que os primeiros são mais demorados, apresentando em média 48 a 72 horas para a obtenção de um resultado positivo, sendo os métodos de deteção molecular mais rápidos (cerca de 2 horas). (8)

Idealmente, esses testes devem ser precisos, rápidos (< 2 horas de tempo de processamento), robustos, acessíveis e de fácil manuseamento para puderem ser utilizados em sistema de urgência e acessíveis para uso em grandes volumes. (52) (53) A sensibilidade dos ensaios comerciais de PCR varia de 68% a 100% e a especificidade de 64% a 99%. (54)

Assim, os testes rápidos de diagnóstico, permitem dar um resultado relativamente ao estado de colonização dentro de algumas horas e desta forma reduzem os dias de isolamento preventivo desnecessário de pacientes de alto risco rastreados na admissão. Isso também levará a uma detecção mais rápida da disseminação entre os pacientes de contato e os profissionais de saúde. O teste rápido por PCR apresenta um custo superior ao dos métodos convencionais, mas permite evitar dias de isolamento, considerando que os resultados são obtidos em poucas horas, enquanto as técnicas convencionais demoram pelo menos 48 horas e os métodos de cultura cromogénicos de 24 a 48 horas, o que implica dias de isolamento que no caso de um doente não colonizado origina custos evitáveis. (30)

Os testes rápidos de diagnóstico podem reduzir as necessidades de isolamento em mais de 90% dos ambientes de baixa prevalência e em 20% em ambientes de alta prevalência. (30)

A maioria dos locais que realizam o rastreio de MRSA usam na sua maioria meios diferenciais seletivos (*CHROMagar MRSA*, *Spectra MRSA* e *MRSA Select*) ou técnicas de biologia molecular (PCR) em tempo real (*GeneOhm* e *Cepheid GeneXpert*). (47)

2.5. Avaliação económica e custos relacionados com as IACS

Os estudos existentes sobre custos da doença permitem avaliar o impacto económico de uma doença ou estado de saúde, de acordo com uma determinada perspectiva. Assim, este tipo de estudos possibilitam apoiar a decisão em termos de prioridades de financiamento. (8)

As IACS são despesas extras para hospitais e sistemas de saúde individuais. Podem aumentar os custos do atendimento ao paciente de acordo com várias perspectivas, quer de administradores hospitalares, terceiros pagadores e pacientes. Nos sistemas de saúde que dependem de sistemas de contabilidade de diárias fixas, a presença de uma IACS não diminui necessariamente a receita de reembolso para hospitais, pois os dias de cama adicionais podem ser cobrados às entidades pagadoras como os seguros de saúde. No entanto, nos que dependem de mecanismos de pagamento prospetivos baseados em grupos relacionados ao diagnóstico e classificações semelhantes, os custos totais da IACS são mais frequentemente suportados pelos próprios hospitais. (16)

Os custos das IACS encontram-se diretamente associadas com testes de diagnóstico e com os tratamentos extras que têm de ser prestados, assim como com o aumento do tempo de internamento, o isolamento, as comorbilidades, complicações após alta, entre outros. A quantificação da carga económica exata atribuível às IACS ainda permanece como uma questão desafiadora. (55)

Os custos mais altos estão relacionados com a instalação de alas de isolamento para pacientes infetados, com outros custos principalmente associados à limpeza e substituição de materiais. O conhecimento limitado entre os formuladores de políticas sobre a verdadeira carga financeira das IACS, como a infeção por MRSA, levou a um estudo realizado na Escola de Higiene e Medicina Tropical de Londres. Dos resultados desta investigação, foi estimado que uma IACS custasse aproximadamente 1 bilhão de libras por ano. Os pacientes com IACS tiveram custos 2,8 vezes superiores em relação aos pacientes livres de infeção, com um custo incremental médio de aproximadamente 3000 libras. Em relação ao tempo de permanência, os pacientes com IACS passaram aproximadamente 2,5 vezes mais tempo no hospital, o que equivale a 11 dias a mais. (56)

As IACS estão associadas a custos e encargos substanciais para organizações de saúde. Nos Estados Unidos, estima-se que as IACS ocorram em cerca de dois milhões de pacientes por ano, com um número total 99 000 de mortes e um custo de 33

bilhões a cada ano. (57) Nos Estados Unidos, as IACS foram encontradas como sendo os principais contribuintes para a readmissão hospitalar. (58)

Barnett et al., usaram um modelo de múltiplos estados com tempo discreto para quantificar o tempo de permanência adicional gasto numa unidade de cuidados intensivos associada à infecção por MRSA. Os autores verificaram que a infecção por MRSA diminuiu o risco de alta em 20% em relação aos pacientes sem infecção por MRSA. (59)

Inquestionavelmente, as IACS têm efeitos substanciais na morbidade e mortalidade. É provável que os efeitos de custo ou no tempo de internamento em excesso sejam superestimados se o intervalo para o início da IACS não for adequadamente contabilizado no desenho ou análise do estudo. O erro mais frequente nas evidências publicadas é a introdução de co-variáveis dependentes do tempo, com prazo determinado, pressupondo que o impacto dessa exposição no resultado permaneça constante. Modelos longitudinais e de vários estados evitam o viés dependente do tempo e abordam a complexidade dos dados dependente do tempo. A utilização de métodos estatísticos apropriados é importante na análise de custos excessivos associados a IACS. (16)

Aumentar a eficácia das medidas de descolonização ou controlo preventivo melhora o custo-efetividade da estratégia da utilização de técnicas rápidas de PCR, sugerindo que os benefícios de uma melhor identificação de portadores são reduzidos na ausência de intervenções apropriadas para os identificados. Especificamente, a identificação precoce gera menos benefícios quando a eficácia do tratamento de descolonização diminui. A variação do risco de transmissão cruzada entre os profissionais de saúde não identificados também afeta os resultados, com uma transmissão mais alta melhorando a relação custo-benefício da estratégia de PCR. Em locais com alta incidência de MRSA ou baixa adesão a procedimentos básicos de controlo de infecção, como a higiene das mãos, pode-se considerar que o rastreio universal por técnicas rápidas de PCR apresenta menores custos do que em outros locais com taxas de incidências baixas. (60)

A redução do tempo de espera do resultado com a utilização de técnicas de PCR melhora a sua relação custo-benefício em comparação com a não realização de rastreio, sugerindo que as novas tecnologias de rastreio de PCR rápido poderiam impedir ainda mais a infecção cruzada. Na ausência de um teste de PCR, as medidas tomadas preventivamente ao aguardar os resultados do teste de cultura podem reduzir o risco de infecção, embora deva-se ter atenção para limitar os danos e as despesas associadas

ao isolamento indevido dos pacientes. O rastreio universal por PCR pode apresentar-se como uma opção com menores custos para reduzir a infecção por MRSA. No entanto, epidemiologia local, custos e práticas de controlo de infeção desempenham um papel importante e devem ser consideradas em qualquer avaliação do rastreio. Dadas as complexidades de seleccionar uma estratégia de triagem apropriada, são necessárias mais pesquisas sobre a relação custo-efetividade do controlo de infeção por MRSA em cada local para se puderem implementar o tipo de rastreio mais adequado. (60)

3. METODOLOGIA

3.1. Contexto do estudo

No presente estudo, pretende-se avaliar se a introdução de uma nova metodologia para rastreio laboratorial de MRSA apresenta redução de custos comparativamente à metodologia anteriormente utilizado. A metodologia anterior, apesar de mais barata, é mais demorada obrigando ao isolamento dos pacientes durante a espera dos resultados. Assim, para fazer a comparação das duas metodologias, teve-se em linha de conta os custos não só do rastreio laboratorial, mas também dos custos do isolamento dos pacientes (consumíveis e diária em quarto de isolamento) no período da obtenção do resultado, que nos casos dos pacientes com rastreio negativo, revelavam-se custos desnecessários.

3.2. Questão de investigação

Foi implementado um novo método de rastreio laboratorial de MRSA que apresenta um custo mais elevado que o anteriormente utilizado, mas com obtenção de resultados mais rápidos, terá esta implementação impacto económico para a entidade financiadora dos cuidados de saúde?

3.3. Objetivos do estudo

3.3.1. Objetivo geral do estudo

Para o presente estudo, foi definido como objetivo geral:

- Avaliar o impacto económico da implementação da técnica rápida de biologia molecular para rastreio de pacientes colonizados com MRSA num hospital privado português.

3.3.2. Objetivos específicos

Como objetivos específicos, foram definidos:

- Caracterização dos pacientes elegíveis para rastreio de colonização com MRSA, num hospital privado num período de 3 anos;

- Identificação dos recursos utilizados (número de dias de isolamento e equipamento de proteção individual) para cada uma das técnicas utilizadas: técnica convencional em cultura em meios cromogénicos (anterior) e técnica rápida de biologia molecular (atual)
- Atribuição de um custo unitário a cada unidade de recurso identificada;
- Determinação dos custos totais com cada uma das técnicas de rastreio e comparação dos mesmos;
- Análise de impacto orçamental da utilização da nova técnica;
- Análise de sensibilidade para diferentes prevalências de MRSA.

3.4. Tipo de estudo

O presente estudo, é um estudo observacional retrospectivo e transversal, em que os dados foram recolhidos de forma indireta e sem a necessidade da participação dos indivíduos incluídos no mesmo. Para este estudo, identificaram-se todos os indivíduos que realizaram a análise laboratorial para rastreio de MRSA (estudos de colonização) num hospital privado da região da grande Lisboa, entre janeiro de 2016 e dezembro de 2018. Pelo que estão abrangidos dados laboratoriais obtidos por dois métodos distintos:

- De 1 de janeiro de 2016 a 30 de junho de 2017 – rastreio de MRSA realizado por técnica de cultura em meios cromogénicos;
- De 1 julho de 2017 a 31 de dezembro de 2018 – rastreio de MRSA realizado por técnica de PCR em tempo real.

3.5. Caracterização do local de estudo

O Hospital onde foram recolhidos os dados, é uma unidade privada na região da grande Lisboa. Que na altura do decorrer do estudo dispunha de 168 camas, consultas de especialidades distintas, urgência permanente para adultos e crianças e unidades de cuidados pós-agudos, continuados, paliativos e medicina física e de reabilitação.

3.6. População em estudo

Os participantes do estudo, foram todos os indivíduos admitidos de forma aguda ou eletiva no hospital em causa, entre janeiro de 2016 e dezembro de 2018, e que ao realizarem a avaliação inicial de risco epidemiológico, foram identificados critérios que justificaram a realização do rastreio laboratorial de MRSA.

3.7. Intervenção em estudo

No local onde decorreu o estudo, sempre que um individuo é admitido em qualquer contexto de episódio de internamento, é realizada pelo médico assistente a avaliação inicial de risco epidemiológico, recorrendo para isso ao preenchimento do inquérito epidemiológico de admissão.

A utilização deste inquérito permite a identificação precoce de pacientes com suspeita ou confirmação de colonização e/ou infeção por microrganismos epidemiologicamente significativos (como por exemplo o MRSA), e por outro lado, situações clínicas que, pelas suas características, representem uma elevada probabilidade de contaminação ambiental. A utilização do Inquérito Epidemiológico de Admissão permite a identificação precoce de:

- a. pacientes com suspeita ou confirmação de colonização e/ou infeção por microrganismos epidemiologicamente significativos;
- b. situações clínicas que, pelas suas características, representam uma elevada probabilidade de contaminação ambiental (ex. feridas muito exsudativas).

São considerados fatores de risco para microrganismos epidemiologicamente significativos:

- a. antibioterapia prévia, em particular se prolongada ou múltipla (mesmo que de forma sequencial) nos últimos seis meses;
- b. presença de feridas crónicas ou de dispositivos invasivos;
- c. pacientes institucionalizados (hospital, unidade de cuidados continuados ou lar/residência de idosos) durante pelo menos 3 dias nos últimos 3 meses;

Todos os elementos respeitantes à avaliação inicial do risco epidemiológico devem ficar registados em processo clínico eletrónico do paciente para facilitar a operacionalização das medidas necessárias numa perspetiva de continuidade de cuidados. Este inquérito consiste num formulário eletrónico presente no processo clínico eletrónico e que contém um conjunto de 7 questões de resposta sim/não. A resposta positiva a qualquer uma das questões origina a ativação do símbolo de risco biológico no perfil do processo clínico eletrónico e a prescrição automática de determinadas ações, como por exemplo a realização dos chamados estudos de colonização que consistem na realização de uma zaragatoa nasal e outra peri-anal para rastreio laboratorial de MRSA.

Até junho de 2016, o método laboratorial utilizado para rastreio de MRSA na instituição era o método de cultura, mais especificamente a cultura em meios cromogénicos, este método demora pelo menos 24 a 48 horas a produzir resultados, desta forma, durante pelo menos esse período o paciente permanecia em isolamento, independentemente do seu resultado ser ou não positivo. Se o resultado fosse negativo, o paciente deixava de estar em isolamento, caso contrário permanecia em isolamento até ter rastreios negativos e/ou até à data da alta clínica. Esta situação conduzia a custos evitáveis, uma vez que o paciente que não fosse colonizado com MRSA (rastreio negativo) não teria necessitado de ter estado em isolamento durante o período de realização do rastreio laboratorial, e por sua vez o custo com o quarto de isolamento e todo o equipamento de proteção individual era evitável.

A partir de junho de 2016, o laboratório começou a utilizar uma nova metodologia, uma técnica de biologia molecular para o rastreio de MRSA, a técnica utilizada é uma técnica de PCR (*polimerase chain reaction*), que utiliza *primers* atualizados que permitem detetar os genes *mecA* e *mecC*, genes presentes em todas as estirpes de MRSA (GeneXpert®). Esta técnica produz resultados entre 1 a 2 horas, desta forma os pacientes só permanecem em isolamento se efetivamente estiverem colonizados por este microrganismo multirresistente, ou seja, uma vez que o resultado é obtido em pouco tempo a decisão do isolamento só é tomada após o laboratório emitir o resultado, sendo assim evitável (no caso dos pacientes com rastreio negativo) o custo de pelo menos 24 a 48 horas de isolamento.

Metodologia

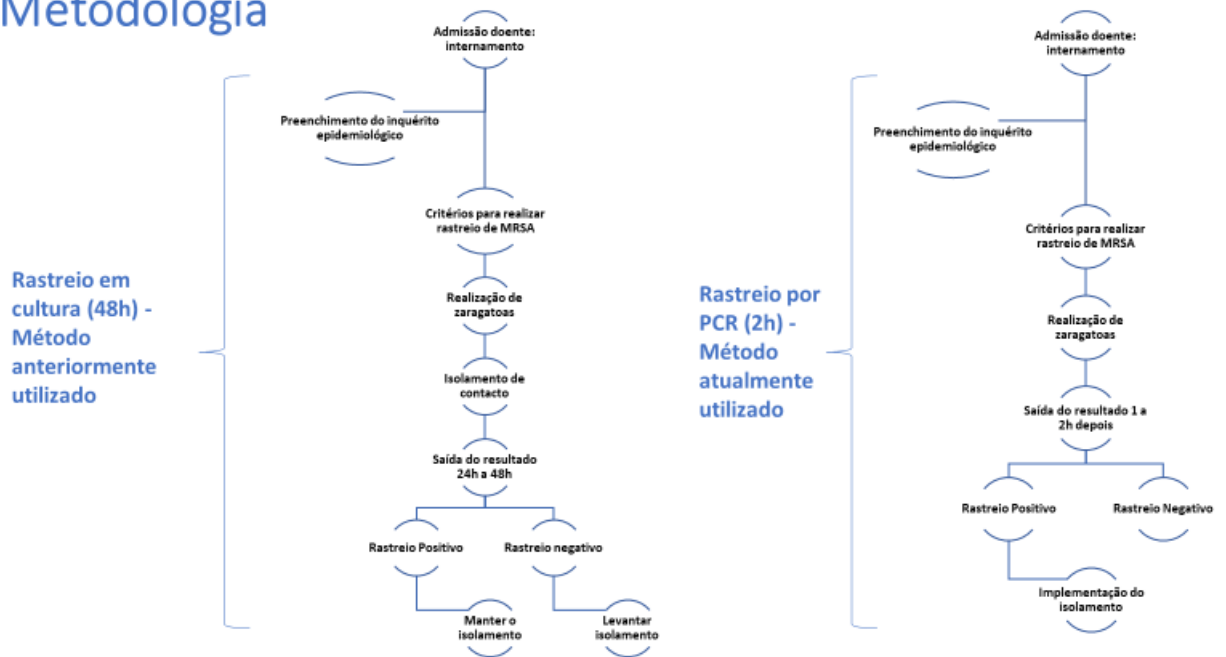


Figura 1 – Esquema representativo da metodologia do estudo

3.8. Recolha de informação e de dados

Foi realizada uma análise de custos que permitiu comparar duas alternativas de diagnóstico, em termos dos seus custos, mais especificamente, foi realizado um estudo das consequências financeiras da implementação de uma nova técnica de rastreamento laboratorial de MRSA. Simultaneamente, foram realizadas várias análises de dados e cálculos imprescindíveis para a correta realização da avaliação de custos.

Para realização do cálculo das diferentes unidades de recurso utilizadas, a fonte utilizada para a obtenção do valor de cada unidade foi a tabela de preços do hospital onde o estudo se realizou, todos os valores utilizados foram os preços praticados a nível particular sem qualquer comparticipação de seguradora ou entidade.

De seguida, passo a enumerar todos os passos realizados assim como a origem das fontes dos dados utilizados.

3.8.1. Lista de pacientes elegíveis

Através do acesso ao sistema informático do laboratório de Patologia Clínica do Hospital onde foi realizado o estudo, foram retirados os dados relativos a todas as análises de rastreio laboratorial de MRSA realizados durante o período de janeiro de 2016 a dezembro de 2018, tendo o estudo um horizonte temporal de 3 anos. Foram eliminados os duplicados, ou seja, os indivíduos que tinham realizado mais que um rastreio num espaço de pelo menos 3 dias. Dentro de cada período do estudo, foram distribuídos os indivíduos por resultado do rastreio, podendo desta forma ser calculada a prevalência de MRSA, em cada período como também no total do período estudado, ficando com a informação da prevalência de MRSA naquela unidade hospitalar de forma a poder comparar com a prevalência descrita na literatura de outras unidades estudadas. Na listagem, tive ainda acesso à informação de género de cada participante do estudo, podendo desta forma fazer uma caracterização por género da população estudada.

3.8.2. Tempo médio evitável de isolamento

Pretendeu estudar-se o custo médio por dia de isolamento evitado. Para calcular o tempo médio evitável de isolamento, foi necessário calcular para cada rastreio negativo realizado pelo método antigo (método cultural), o tempo entre a realização da colheita das zaragatoas para o rastreio laboratorial de MRSA e a saída dos resultados do mesmo, considerando esse tempo o tempo evitável de isolamento.

Para um correto cálculo deste tempo, foi necessário abrir o processo de cada indivíduo que tinha realizado o rastreio entre janeiro de 2016 e junho de 2017 ($n = 882$) e calcular o tempo de saída do resultado, fazendo a diferença entre a data e hora de entrada da amostra no laboratório e a data e hora de saída do resultado. Após ter sido feito o cálculo do tempo de saída do resultado individual de cada amostra, foi então calculada a média do tempo evitável de isolamento.

3.8.3. Cálculo dos custos totais das unidades de recursos utilizadas

Para calcular os custos das unidades de recurso utilizadas, definiu-se primeiramente, quais as unidades de recursos que se iria alocar ao isolamento. Assim foram definidas como unidades de recurso:

- Aventais de plásticos
- Luvas (diferentes tipos e tamanhos)
- Análise laboratorial para rastreio de MRSA
- Diária do quarto de internamento em regime de isolamento

A quantidade dos consumíveis (aventais e luvas) utilizados para cada indivíduo internado em isolamento de contacto, foram contabilizadas através do acesso aos dados de faturação de cada indivíduo, dados esses que foram facultados pelo hospital para a realização deste trabalho. Depois de contabilizar as unidades de consumíveis utilizadas por dia de isolamento para a amostra em estudo, foi calculado o valor médio para cada unidade de recurso por dia/hora de isolamento. Através da tabela de preços do hospital, foi conhecido o valor unitário de cada uma destas unidades de recurso, foi calculado o valor médio gasto destas unidades por dia/hora de internamento.

Para o cálculo dos custos totais da utilização da técnica antiga de rastreio de MRSA *versus* a técnica atual de rastreio, foram somados os custos das diferentes unidades de recursos definidas.

3.8.4. Custo total da técnica antiga *versus* atual

Para a realização do cálculo total das técnicas estudadas (método antigo e método atual), foi considerada a prevalência de MRSA. Para cada uma das técnicas considerou-se dois cenários: internamento com teste positivo e internamento com teste negativo.

Com a técnica antiga (método de rastreio em cultura), os dois cenários vão desencadear os mesmos custos:

- Custo do teste antigo + custo de internamento com isolamento necessário (rastreio positivo)
- Custo teste antigo + custo do internamento com isolamento evitável (rastreio negativo).

Com a técnica atual (método de rastreio rápido por técnicas de biologia molecular), com a técnica atual os dois cenários vão desencadear situações diferentes:

- Custo do teste novo + custo do internamento com isolamento necessário (rastreio positivo)
- Custo do teste novo (rastreio negativo).

Para a realização do cálculo total das duas técnicas utilizou-se o valor da prevalência nas duas fases do estudo, ou seja, com a utilização da técnica antiga e com a técnica atual e os valores dos diferentes cenários para cada uma das técnicas. Todos os valores dos custos dos testes de rastreio e das diferentes variáveis foram facultados através da tabela de preços existente no hospital onde decorreu o estudo.

3.8.5. Análise de sensibilidade para diferentes prevalências de MRSA

Realizou-se uma análise de sensibilidade para as diferentes prevalências de MRSA. Para tal, fez-se variar a percentagem da prevalência do MRSA na instituição, para se perceber qual o impacto nos custos. Esta análise serve para perceber até que percentagem de prevalência será vantajosa a utilização da técnica antiga *versus* a técnica atual e em que situações existirá benefício da utilização de uma técnica em *prol* de outra.

3.9. Tratamento dos dados

Os dados recolhidos foram analisados, recorrendo ao software de tratamento estatístico *IBM® SPSS® Statistics (Statistical Package for the Social Sciences)*, versão para o Windows. Com a ajuda deste software, foram calculadas metodologias de estatística descritiva, como a média, a mediana, o desvio padrão, mínimos e máximos. O cálculo destas variáveis foi útil para a análise do tempo médio de isolamento evitável e para a análise dos custos totais da utilização da técnica de rastreio antiga.

A informação recolhida, foi armazenada numa base de dados construída para o estudo no programa *Microsoft® Excel®*, neste programa foram ainda construídas tabelas de distribuição de variáveis e gráficos para melhor interpretação dos resultados apresentados.

3.10. Aspetos éticos

Os dados foram recolhidos e tratados de forma anónima e foi assim garantida a confidencialidade dos mesmos. Desta forma, não foi necessário o consentimento informado e esclarecido dos participantes. A metodologia utilizada não permite em

qualquer momento a identificação dos participantes, estando desta forma assegurado o seu total anonimato.

O protocolo de investigação deste estudo foi aprovado pelo centro de investigação, pela Comissão de Ética e pelo Conselho de Administração do hospital onde o mesmo foi realizado. Este estudo foi realizado em contexto académico e não foi financiado por nenhuma entidade.

4. RESULTADOS

4.1. Caracterização geral da amostra

A amostra estudada é constituída por um total de 2418 rastreios laboratoriais de MRSA. Estes rastreios foram realizados numa primeira fase pelo método de rastreio laboratorial de cultura em meios cromogénicos (método antigo) e pelo método de rastreio por métodos moleculares (método atual). Desta forma, estes rastreios distribuem-se da seguinte forma:

	Método Antigo (%)	Método atual (%)	Total
Positivos	114 (11%)	177 (12%)	291 (12%)
Negativos	882 (89%)	1245 (88%)	2127 (88%)
Total	996 (100%)	1422 (100%)	2418 (100%)

Tabela 1 – Tabela de distribuição de resultados pelo método de rastreio utilizado versus resultado do teste (positivo/negativo)

Relativamente à prevalência de MRSA, com o método antigo a prevalência foi de 11% e com método atual de 12%. No total dos anos estudados a prevalência de MRSA no local do estudo foi de 12%.

	Método Antigo (%)	Método atual (%)	Total
Masculino	512 (51%)	727 (51%)	1239 (51%)
Feminino	484 (49%)	695 (49%)	1179 (49%)
Total	996 (100%)	1422 (100%)	2418 (100%)

Tabela 2 – Tabela de distribuição de resultados pelo método de rastreio utilizado versus sexo (masculino/feminino)

No que diz respeito, à distribuição da amostra por sexo, 51% da população em estudo era do sexo masculino e 49% do sexo feminino.

	Teste positivo (%)	Teste negativo (%)	Total
Masculino	151 (52%)	1088 (51%)	1239 (51%)
Feminino	140 (48%)	1039(49%)	1179 (49%)
Total	291 (100%)	2127	2418 (100%)

Tabela 3 – Tabela de distribuição de resultado do teste (positivo/negativo) versus sexo (masculino/feminino)

Relativamente à distribuição do sexo da população em estudo por resultado do teste, verificou-se que 52% dos testes positivos eram de indivíduos do sexo masculino e 48% do sexo feminino.

	Método Antigo (%)		Método atual (%)		Total
	Teste positivo (%)	Teste negativo (%)	Teste positivo (%)	Teste negativo (%)	
Masculino	55 (48%)	457 (52%)	96 (54%)	631 (51%)	1239 (51%)
Feminino	59 (52%)	425 (48%)	81 (46%)	614 (49%)	1179 (49%)
Total	114 (100%)	882 (100%)	177 (100%)	1245 (100%)	2418 (100%)

Tabela 4 – Tabela de distribuição da prevalência pelos dois métodos utilizados e resultado do teste versus sexo (masculino/feminino)

No primeiro período de estudo, ou seja, quando utilizado o método antigo, na análise da distribuição do resultado do teste por sexo, verificou-se que 52% dos resultados positivos eram indivíduos do sexo feminino. Por outro lado, na análise do resultado do teste por sexo com o método atual, 54% dos resultados positivos eram indivíduos do sexo masculino.

4.2. Apresentação do tempo médio de isolamento com o método antigo de rastreio (isolamento evitável)

Dos 882 rastreios negativos realizados com o método antigo (cultura em meios cromogénicos), obtiveram-se os seguintes resultados:

Estatística - Tempo de saída do resultado (horas)	
N	882
Média	49,27
Mediana	45
Mínimo	18
Máximo	154
Percentis:	
25	39
50	45
75	55

Tabela 5- Tabela referentes aos resultados estatísticos (média, mediano, mínimo e máximo e percentis) do tempo médio de isolamento com a utilização do método antigo de rastreio

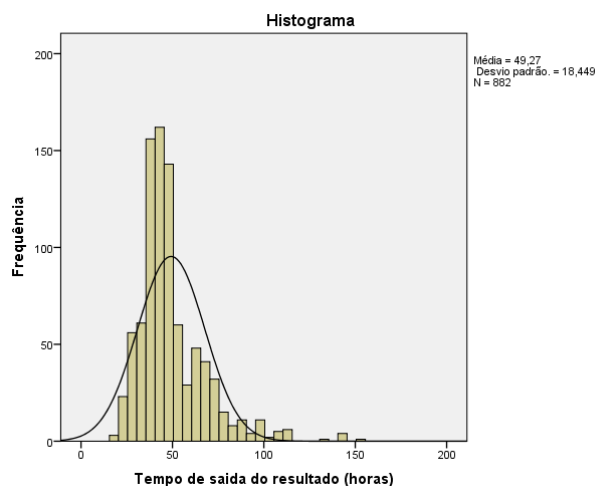


Figura 2 – Histograma referente ao tempo de saída do resultado (horas)

O tempo médio para saída do resultado com o método antigo foi de 49,27 horas/ 2,05 dias, este foi o tempo médio de isolamento evitável.

4.2.1. Número total de dias de isolamento evitável

Se cada indivíduo em média, esteve 2,05 dias em isolamento evitável, uma vez que na análise dos resultados com o método de rastreio em cultura (método antigo) obtiveram-se 882 rastreios negativos, assim o número total de dias de isolamento evitável foi de 1808,1 (número de rastreios negativos x tempo médio de isolamento evitável).

4.3. Apresentação dos valores atribuídos ao custo unitário a cada unidade de consumíveis

Depois de ter sido realizada uma análise exaustiva dos dados de faturação de uma amostragem dos pacientes que se encontraram em isolamento, a fim de aferir as unidades de recurso utilizadas relacionadas com o isolamento, na tabela seguinte está representado o valor unitário das unidades de recurso identificados:

Designação	Valor unitário (euros)
Avental Plastico	0,41 €
Luva Cirurgica	1,59 €
Luva Para Citostáticos	3,45 €
Luvras Nitrilo	0,28 €
Luvras Palhaço	0,38 €
Luvras Vinyl	0,18 €

Tabela 6 – Tabela das diferentes unidades de recurso identificadas e respetivo custo unitário
(Fonte: Tabela de preços a título particular praticados na instituição onde o estudo se realizou)

4.4. Apresentação dos valores atribuídos ao custo unitário a cada unidade de recurso identificado no rastreio com o método antigo e com o método atual

Tal como explicado anteriormente, com a nova técnica de rastreio utilizada só ficam em isolamento os pacientes que efetivamente estão colonizados com MRSA. Como o tempo de saída do resultado com a utilização desta metodologia é no máximo 2 horas, não chegam a ser implementadas medidas de isolamento, desta forma a única unidade de recurso é o valor da análise para rastreio laboratorial de MRSA:

Designação	Valor totais (euros)
Método antigo MRSA, PESQ. Staphyloc. Meticilina Resistente (peri-anal)	30,00 €
MRSA, PESQ. Staphyloc. Meticilina Resistente (Nasal)	17,00 €
Método atual MRSA, Estudo de colonização por métodos moleculares	232,30 €

Tabela 7 – Valores totais do método antigo e do método atual de rastreio de MRSA
(Fonte: Tabela de preços a título particular praticados na instituição onde o estudo se realizou)

4.5. Apresentação dos valores atribuídos ao custo diário do quarto de internamento em regime de isolamento

No que diz respeito ao valor do custo diário do quarto de internamento em regime de isolamento, apresento a seguinte tabela:

Designação	Valor totais (euros)
Diária em quarto de isolamento	335€/dia = 13,96€/hora

Tabela 8 – Custo diário do quarto de internamento em regime de isolamento
(Fonte: Tabela de preços a título particular praticados na instituição onde o estudo se realizou)

4.6. Apresentação dos custos totais com cada uma das técnicas de rastreio e comparação dos mesmos

4.6.1. Custos totais com técnica antiga de rastreio de MRSA (método cultural em meios cromogénicos)

Relativamente ao material de consumo (aventais e luvas), o custo médio por doente/dia foi de 9,18 € (0,38€ por doente/hora). O custo mínimo por doente/dia foi de 0,72 € (0,03€ por doente/hora) e o máximo de 30,90 € (1,29€ por doente/hora), de seguida apresento a análise descritiva:

Estatística - Custos por doente/dia	
Média	9,1894
95% de intervalo de confiança para a média:	
Limite inferior	7,455
Limite superior	10,9239
Mediana	9,1113
Desvio Padrão	5,63573
Mínimo	0,72
Máximo	30,9

Tabela 9- Tabela referentes aos resultados estatísticos (média, mediana, mínimo e máximo e desvio padrão) referentes aos custos totais com a técnica antiga de rastreio de MRSA

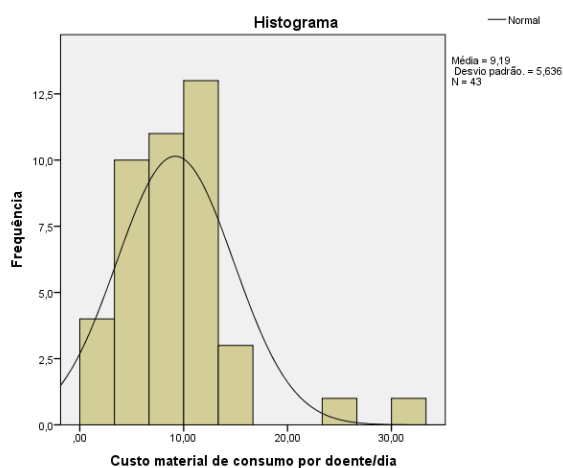


Figura 3 – Histograma referente aos custos totais com a técnica antiga de rastreio de MRSA

No que diz respeito aos custos totais gastos por 49,3 horas, ou seja, pelo tempo médio de isolamento evitável, temos:

Designação	Valor totais (euros)	Valor totais (%)
Custos evitáveis materiais de consumo	18,73 €	2,50%
MRSA, PESQ. Staphyloc. Meticilina Resistente (peri-anal)	30,00 €	4%
MRSA, PESQ. Staphyloc. Meticilina Resistente (Nasal)	17,00 €	2,30%
Diária em quarto de isolamento	688,23 €	91%
Total dos custos de (49,3 horas de isolamento evitável)	753,96 €	100,00%

Tabela 10 – Custo totais com a utilização do método antigo de rastreio para o tempo de isolamento evitável

(Fonte: Tabela de preços a título particular praticados na instituição onde o estudo se realizou)

Com a utilização da técnica antiga os custos totais por 49,3 horas de isolamento evitável é de 753,96 €, este valor foi calculado através da soma das parcelas das diferentes unidades que foram consideradas para o cálculo dos custos evitáveis (material de consumo, teste de rastreio laboratorial de MRSA e diária em quarto de isolamento). Desse valor, 91% estão alocados à diária em quarto de isolamento, sendo esta que mais contribui para os custos totais evitáveis. De seguida, a análise laboratorial de rastreio de MRSA apresenta 6,3% dos custos totais, e, por fim, os custos com material de consumo evitável apresenta apenas 2,5% dos custos totais, sendo o custo destes apenas residual.

4.6.2. Custos totais com técnica atual de rastreio de MRSA (método molecular)

Designação	Valor totais (euros)
MRSA, Estudo de colonização por metodos moleculares	232,30 €

Tabela 11 – Custo totais com a utilização do método atual de rastreio

(Fonte: Tabela de preços a título particular praticados na instituição onde o estudo se realizou)

Com a utilização da técnica atual, não estão alocados custos a isolamento evitável porque este não existe, estão apenas alocados custos ao valor da realização do teste de rastreio de MRSA por métodos moleculares, 232,30€.

4.6.3. Diferença de custos entre os dois métodos de rastreio de MRSA

Designação	Valor totais (euros)
Técnica de rastreio antiga (isolamento evitável)	753,96 €
Técnica de rastreio atual	232,30 €
Diferença dos custos entre as das técnicas de rastreio	521,66 €

Tabela 12 – diferença de custos entre os dois métodos de rastreio de MRSA

Verificou-se que a diferença de custos totais entre as duas técnicas, ou seja, a realização do rastreio laboratorial de cultura em meios cromogénicos (método antigo) e o rastreio laboratorial por PCR (método atual) é de **521,66 €**.

4.7. Comparação dos custos nos casos de resultado positivo para o MRSA com o método antigo e com método atual

Para comparar os custos nos casos em que um indivíduo tem um resultado positivo no rastreio de MRSA no método antigo e no método atual, foi necessário calcular o valor por dia de internamento em isolamento, o qual apresenta um valor de 391,18 €.

Designação	Valor totais (euros)
Custos materiais de consumo	9,18 €
Diária em quarto de isolamento	335,00 €
Total dos custos por dia de internamento	391,18 €

Tabela 13 – Total dos custos por dia de internamento

De seguida apresento o valor (euros) para cada técnica, ou seja, para a antiga e para a atual:

Método antigo	Método atual
47 €	232,30 €

Tabela 14 – valor da técnica antiga e da técnica atual

Assim, com o método antigo um indivíduo com um rastreio positivo para MRSA (colonizado com MRSA) com um regime de internamento em isolamento tinha um custo por dia de 391,18 €, ao que somaria o valor do teste laboratorial de rastreio de MRSA de 47€. Portanto se um doente tivesse internado 1 dia teria o custo de 438,18 €.

Por outro lado, com o método atual um doente com um rastreio positivo para MRSA (colonizado com MRSA) com um regime de internamento em isolamento têm um custo por dia de 391,18 € ao que somaria o valor do teste laboratorial de rastreio de MRSA de 232,30€. Portanto se um doente tivesse internado 1 dia teria o custo de 623,48€.

4.8. Comparação dos custos nos casos de resultado negativo de MRSA com o método antigo e no método atual

Para comparar os custos nos casos em que um individuo tem um resultado negativo no rastreio de MRSA no método antigo e no método atual, foi necessário ter em conta o valor por dia de internamento em isolamento, o qual apresenta um valor de 391,18 € ao que somaria o valor do teste laboratorial de rastreio de MRSA de 47€. Portanto se um doente tivesse internado 1 dia teria o custo de 438,18€.

Por outro lado, com o método atual um doente com um rastreio negativo para MRSA (colonizado com MRSA) com um regime de internamento em isolamento têm apenas alocado o valor do teste laboratorial de rastreio de MRSA que é 232,30€.

4.9. Custo total da técnica antiga versus atual

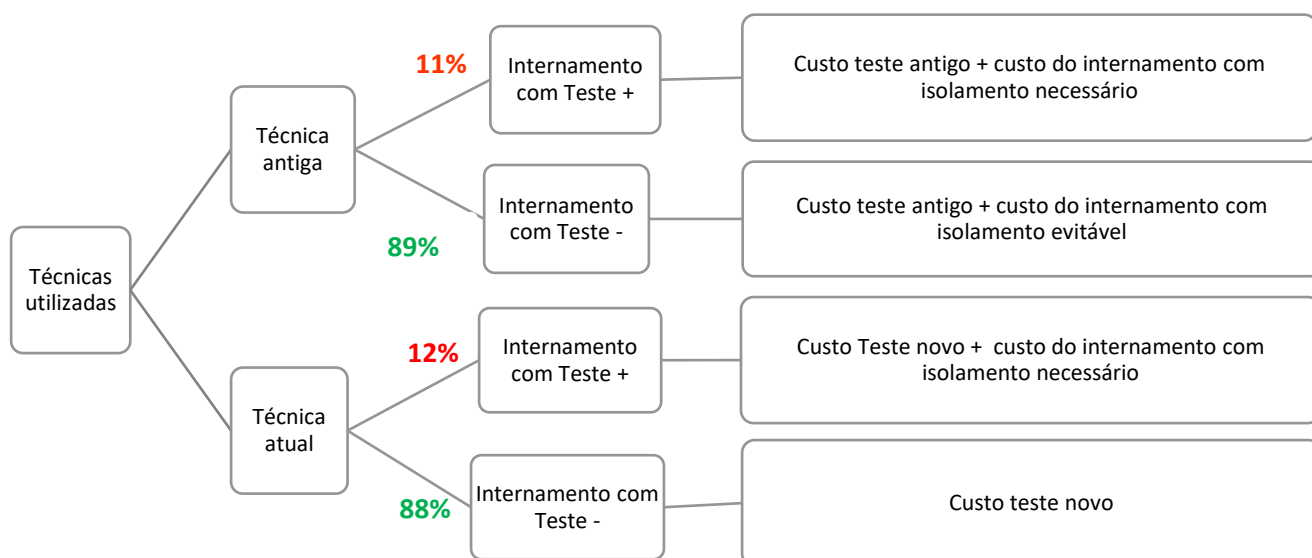


Figura 4 – Esquema representativo dos custos da técnica antiga versus atual

4.9.1. Custos Totais com técnica antiga

Para o cálculo dos custos totais médios por dia com a técnica antiga, utilizou-se a seguinte fórmula:

$$[11\% \times \text{Custo internamento c/teste +} + (89\% \times \text{Custo internamento c/teste -})]$$

$$[(11\% \times 438,18\text{€}) + (89\% \times 438,18\text{€})] = 438,18 \text{ €}$$

Desta forma, o valor do custo total médio por dia para a técnica antiga é de **438,18 €**.

4.9.2. Custos Totais com técnica atual

Para o cálculo dos custos totais médios por dia com a técnica atual, utilizou-se a seguinte fórmula:

$$[12\% \times \text{Custo internamento c/teste +} + (89\% \times \text{Custo teste})]$$

$$[(12\% \times 623,48\text{€}) + (88\% \times 232,30\text{€})] = 279,24 \text{ €}$$

Desta forma, o valor do custo total médio por dia para a técnica atual é de **279,24 €**.

4.10. Análise geral do impacto económico da utilização da nova técnica

Durante a realização do estudo utilizando a técnica antiga obtiveram-se 882 amostras negativas, desta forma o valor total evitável é de **460 104,12 €** (número de amostras negativas x valor da diferença da utilização das diferentes técnicas), com a utilização da nova técnica seria este o valor que teria sido evitado.

4.11. Análise de sensibilidade para diferentes prevalências de MRSA

Ao realizarmos uma análise tendo em conta a variação de custos entre a técnica antiga e a técnica atual e a prevalência de MRSA, podemos verificar que conforme vai aumentando a prevalência de MRSA na população em estudo, vai diminuindo a variação de custos entre a técnica antiga e a atual. Desta forma, a partir de uma prevalência de 50% de MRSA, não existe vantagem a nível de custos da utilização da nova técnica (método rápido de biologia molecular) em *prol* da técnica antiga (cultura em meios cromogénicos). Os valores negativos da variação de custos (eixo y), indicam a diferença de valor que é gasto a menos com a utilização da nova técnica.

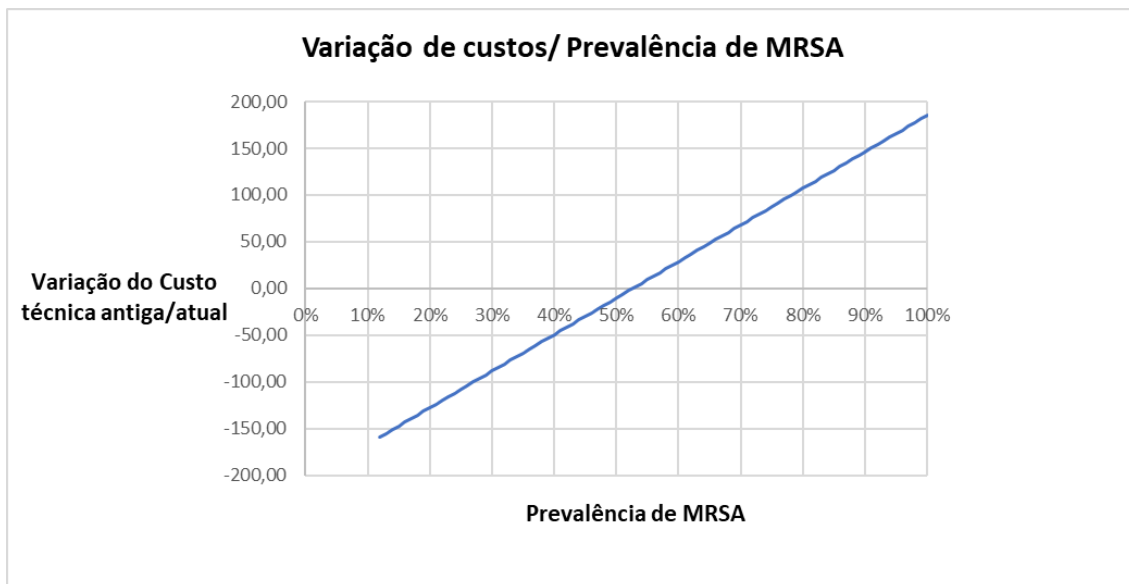


Figura 5 – Gráfico da variação de custos versus prevalência de MRSA

5. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tal como foi referido na introdução, os objetivos deste trabalho relacionam-se com a avaliação do impacto económico da implementação de uma técnica rápida de biologia molecular para rastreio de pacientes colonizados com MRSA num hospital privado português. Esta técnica de rastreio de MRSA veio permitir dar uma resposta rápida (2 horas) comparativamente à técnica anteriormente utilizada, que demorava em média cerca de 48 horas a produzir resultados. Desta forma, os pacientes aguardavam em isolamento até à saída do resultado, que no caso de ser negativo, este isolamento era considerado evitável/ desnecessário. No entanto, a técnica rápida implementada apresenta um custo mais elevado que a utilizada anteriormente (rastreio em meios cromogénicos), assim, com este estudo pretendeu-se avaliar se apesar da técnica ter um custo mais elevado o facto de deixar de existir isolamento evitável iria traduzir-se em redução de custos totais. Para realizar essa avaliação foi necessário avaliar e calcular diferentes variáveis, as quais foram apresentadas nos resultados e que serão discutidas seguidamente.

Com os cálculos realizados, apurou-se que o tempo médio evitável de isolamento foi de 49,3 horas/ 2,05 dias, este tempo foi o tempo que em média demorou o resultado laboratorial do rastreio de MRSA a sair e desta forma o tempo médio que os pacientes com um resultado de rastreio negativo tiveram em isolamento sem necessitarem (isolamento evitável). Com a utilização da técnica antiga para rastreio de MRSA (cultura em meios cromogénicos), o número total de dias de isolamento evitável foi de 1808,1. Os custos totais para 49,3 horas de isolamento evitável foram de 753,96 €, este valor correspondeu aos custos evitáveis (material de consumo, análise de rastreio laboratorial de MRSA e diária em quarto de isolamento), em que 91% desse valor estão alocados à diária em quarto de isolamento, sendo este que mais contribui para os custos totais evitáveis.

Com a implementação da técnica rápida de rastreio por PCR, não estão alocados custos ao isolamento preventivo porque este não vai existir, o isolamento é apenas implementado aos portadores de MRSA (rastreio positivo), desta forma estão apenas alocados custos ao valor da realização da análise por métodos moleculares, ou seja, 232,30 €. Assim, verificou-se que a diferença de custos totais entre as duas técnicas é de 521,66 € para os casos de indivíduos que não se encontram colonizados por MRSA (rastreio negativo). O valor do custo total médio por dia para a técnica antiga foi de 438,18 € comparativamente com o valor do custo total médio por dia para a técnica atual que foi de 279,24 €.

Analisando os resultados tendo em conta apenas a positividade e negatividade do rastreio em termos individuais, para os indivíduos não colonizados a alteração da

técnica mostrou trazer redução de custos, uma vez que só é implementado o isolamento em indivíduos com rastreio positivo, deixando com a nova técnica de existir isolamento evitável. Por outro lado, no caso de indivíduos com um rastreio positivo (colonizados com MRSA) com a utilização da técnica antiga o custo por dia de internamento em isolamento foi de 438,18€, e pelo método atual o custo por dia de internamento em isolamento foi de 623,48€. No entanto, numa análise geral tendo em conta a prevalência de MRSA naquela instituição no período estudado (12%), o impacto económico da utilização da nova técnica foi de 460 104,12 €, mostrando assim que em termos globais a implementação da nova técnica traduziu-se numa redução de custos totais.

Na comparação dos custos das duas metodologias utilizadas para rastreio de MRSA, uma através da cultura em meios cromogénicos e a outra por métodos rápidos de biologia molecular como a PCR, podemos verificar que estas apresentam custos diferentes, 47 € e 232,30 €, respetivamente. Este custo é o custo do teste de rastreio de MRSA a nível particular disponível na tabela de preços daquele hospital, tal como foi descrito anteriormente, este rastreio é realizado na admissão hospitalar em grupos considerados de risco ou durante o internamento em situações que se justifique. Quando o rastreio é realizado através da cultura em meios cromogénicos, todos os indivíduos ficam em isolamento preventivo até à saída do resultado do mesmo. Neste tempo de espera de saída de resultado, o paciente permanece em isolamento, sendo este isolamento considerado evitável nos casos em que o resultado do rastreio é negativo, ou seja, nos casos dos não portadores de MRSA, sendo o número de dias totais de isolamento evitável neste estudo de 1808,1 dias. Se não fosse implementada a nova técnica o número de dias totais de isolamento evitável teria sido de 4360,35 (número total de rastreios negativos x tempo médio de isolamento evitável), desta forma a introdução desta nova técnica resultou numa redução em cerca de 60% evitando 2548,9 dias de internamento com isolamento desnecessário. Estes resultados são apoiados também por um estudo holandês que analisou o isolamento preventivo em indivíduos com suspeita de colonização por MRSA, onde o uso de testes rápidos de PCR para identificar portadores de MRSA resultou numa redução em 60% no número de dias de isolamento para 2422 dias, evitando 6370 dias de isolamento. (15)

Contudo, são necessários dados específicos de cada local para avaliar se o rastreio usando testes rápidos de PCR é apropriado em locais onde os pacientes têm internamentos prolongados ou onde as taxas de transmissão de MRSA são baixas. O desenvolvimento de testes rápidos de *point-of-care*, como o sistema utilizado neste estudo, o *GeneXpert*, tende a tornar-se no método preferido, embora atualmente os custos desses testes e a necessidade de treinar pessoal para o seu uso possam ainda

trazer alguns constrangimentos. (29) Embora o isolamento preventivo seja considerado uma pedra angular na política de prevenção do MRSA, esta também é considerada cara, e o isolamento pode comprometer a qualidade do atendimento ao paciente. Além disso, a maioria dos pacientes não serão colonizados com MRSA, resultando em muitos dias de isolamento desnecessários porque os métodos convencionais de cultura microbiológica têm um atraso no diagnóstico de 3-5 dias. (15)

Durante o período de realização do estudo, a prevalência de portadores de MRSA no hospital onde decorreu o mesmo foi de 12%, estes resultados estão aproximadamente dentro dos valores descritos por outros estudos, em que as taxas de prevalência relatadas de MRSA entre os pacientes no momento da admissão hospitalar estão entre 2,7 e 10,2% e 10 a 15% em doentes internados.(61) (62)(31)(63)(33) Tendo em conta os dados da prevalência do local do estudo e os resultados obtidos dos custos totais das duas técnicas, a técnica atual (método de rastreio por métodos rápidos de biologia molecular) apesar de ser uma técnica mais cara, apresenta em termos globais uma redução de custos. No estudo realizado na Suíça, onde também existiu a alteração da metodologia de rastreio em meios de cultura cromogénicos por testes rápidos de biologia molecular (PCR), verificou-se existir uma redução do número de dias de isolamento preventivo desnecessário em 54%, tendo também esta alteração de metodologia mostrado existir uma redução total de custos. (64)

Ao realizarmos uma análise tendo em conta a variação de custos entre a técnica antiga e a técnica atual em função da prevalência de MRSA, podemos verificar que quanto mais alta a prevalência de MRSA na população em estudo, menor é a diferença de custos entre a técnica antiga e a atual. Desta forma, a partir de uma prevalência de MRSA de 50%, não existe vantagem a nível de custos da utilização da técnica rápida de biologia molecular. Tal como dito anteriormente, a prevalência de MRSA em pacientes no momento da admissão hospitalar estão entre 2,7 e 10,2% e 10 a 15% em doentes internados(61) (62)(31)(63)(33), em Portugal não existe um valor exato da prevalência de doentes colonizados por MRSA na admissão e em doentes internados. Num estudo realizado num hospital da grande Lisboa mostra que a prevalência de MRSA após a realização do rastreio seletivo é de 28%. (65) Num outro estudo realizado no Centro Hospitalar Póvoa de Varzim/Vila do Conde, a prevalência de MRSA foi de 14,6% no total de rastreios efetuados na admissão hospitalar. (66) Apesar de não existirem dados da prevalência de MRSA na admissão hospitalar, tendo em conta os exemplos apresentados nos estudos realizados, em ambos os casos a utilização de uma técnica rápida de biologia molecular seria vantajosa a nível de custos tendo em conta que em ambos a prevalência é inferior a 50%.

O isolamento do paciente é considerado complicado para as equipas hospitalares e tem sido associado a uma qualidade reduzida do atendimento, desta forma, implementar técnicas de rastreio rápidas como técnicas de PCR que possibilitem a saída de um resultado rápido é sem dúvida uma mais-valia, não só no que diz respeito aos gastos desnecessários com isolamento desnecessário como também no impacto que o isolamento tem para as equipas hospitalares e consequentemente na qualidade do atendimento ao paciente. Portanto, limitar o número de dias de isolamento desnecessários pode ser uma medida importante para melhorar a viabilidade e aceitação do isolamento preventivo, bem como a qualidade do atendimento ao paciente. (67) (68) Num estudo realizado nos EUA numa unidade de cuidados intensivos, foi sugerido que as políticas que exigem o uso de roupas e luvas no atendimento a pacientes em isolamento de contato aumentam a frequência de lavagem das mãos pelos profissionais de saúde, mas diminuem a probabilidade de contato entre profissionais e pacientes. (69)

As políticas existentes na maioria dos países da união europeia para controlar a disseminação intra-hospitalar de MRSA parecem ser bem-sucedidas. Embora essas políticas consistam em medidas diferentes, o isolamento preventivo de pacientes com alto risco de serem portadores de MRSA parece ser crítico. (30) Em Portugal, tal como descrito anteriormente, foi emitida uma norma, nº 018/2014 de 09/12/2014 atualizada a 27/04/2015 da DGS, que permite identificar todos os indivíduos que devem ser rastreados para MRSA. No hospital onde decorreu o estudo, foi emitida uma orientação técnica com base na norma portuguesa, a qual disponibiliza um inquérito de avaliação inicial de risco epidemiológico, este é realizado a todos os indivíduos que são internados neste hospital; se no preenchimento deste inquérito existirem respostas positivas, é então prescrita a realização do rastreio laboratorial de MRSA. Desta forma podemos afirmar que neste local é realizado um rastreio dirigido para grupos considerados de risco. Na literatura podemos encontrar alguns modelos matemáticos que sugerem que o rastreio deve ser universal (não apenas a grupos de risco mas a todas os indivíduos na admissão hospitalar) e que este é o mais eficaz, (30) no entanto, a realização de um rastreio seletivo (dirigido a grupos ou situações de risco) é a prática mais aceite, por razões de custo e logística. (39)

Ao longo da realização do estudo, verificaram-se algumas limitações, que estão associadas à natureza do estudo e à obtenção e tratamento dos dados. Uma das principais limitações foi a impossibilidade de obter mais informação sobre as características demográficas como a idade e outras características como a história clínica dos participantes, esta limitação deveu-se ao facto de não ter sido possível

aceder ao historial clínico dos doentes. Outra limitação deste estudo relaciona-se com o facto de se utilizarem os preços praticados pelo hospital ao doente em regime particular e não os custos individuais para cada componente/recurso das diferentes variáveis.

De acordo com a norma portuguesa da “Prevenção e Controlo de Colonização e Infeção por *Staphylococcus aureus* Resistente à Meticilina (MRSA) nos Hospitais e Unidades de Internamento de Cuidados Continuados” (nº 018/2014 de 09/12/2014 atualizada a 27/04/2015 da DGS), “a pesquisa ativa de portadores de MRSA na admissão, quando indicada, deve idealmente ser realizada por biologia molecular, já que esta metodologia permite a obtenção de resultados mais rápidos, com redução de custos em medidas de isolamento de contacto.”, os resultados obtidos no estudo realizado foram de encontro ao descrito na norma, em que a utilização de uma técnica rápida de biologia molecular permite a obtenção de resultados mais rápidos e por sua vez na redução de custos com medidas de isolamento desnecessários. Numa visão da gestão da saúde, a implementação de uma técnica rápida de rastreio laboratorial de MRSA em serviços de saúde, parece ser uma boa estratégia tanto a nível de redução de custos como no conseqüente controlo da infeção hospitalar, continuando a ser esta última uma das maiores preocupações dos responsáveis hospitalares, administradores e gestores hospitalares, principalmente pelo facto das infeções causadas por MRSA continuarem a ser consideradas um importante problema de saúde pública.

6. CONCLUSÃO

Com a realização deste trabalho, podemos concluir que de uma forma geral, a alteração da metodologia de rastreio de MRSA mostrou-se vantajosa no que diz respeito aos custos, relativamente à metodologia anteriormente utilizada. Apesar da nova metodologia apresentar um custo mais elevado, em termos finais observamos uma redução de custos totais, uma vez que apenas é implementado isolamento nos indivíduos que estão colonizados com MRSA (rastreio positivo), deixando de existir o chamado “isolamento evitável”. A decisão de colocar o indivíduo em isolamento é apenas tomada após saída do resultado (até 2 horas) que com a metodologia anterior esta situação não acontecia, uma vez que o tempo médio de saída de resultado era de aproximadamente 48 horas e desta forma os indivíduos necessitavam de ficar em isolamento até à saída do mesmo, sendo os custos com o isolamento preventivo no caso dos rastreios negativos evitável.

Na análise dos custos totais, e analisando apenas os custos em função do resultado do rastreio, ou seja pacientes com rastreio positivo ou negativo, esta metodologia não se mostrou economicamente mais vantajosa no caso dos indivíduos rastreio positivo (colonizados com MRSA), uma vez que para estes o isolamento não é evitável, assim uma vez que a técnica de rastreio atual é cerca de 6 vezes mais dispendiosa que a técnica antiga, verifica-se um aumento de custos para os indivíduos com rastreio positivo, uma vez que para estes o isolamento não seria evitável. No entanto, visto a taxa de prevalência de MRSA neste hospital rondar os 12%, podemos concluir que uma vez que 88% dos pacientes apresenta um rastreio negativo, a implementação da nova técnica para rastreio de MRSA mostrou ter um impacto económico bastante positivo, dado que em termos globais o valor total evitável com a implementação da nova técnica foi de 460 104,12 €.

Com a análise dos resultados concluiu-se que a implementação da técnica rápida de rastreio de MRSA mostrou ser uma mais valia, uma vez que o local do estudo apresenta uma taxa de prevalência relativamente baixa (12 %), verificando-se também que estas técnicas rápidas apresentam redução de custos em locais com taxas de prevalência de MRSA inferiores a 50%. Assim quanto menor for a taxa de prevalência maior é o número de indivíduos com rastreio negativo logo menos situações de isolamento evitável irão acontecer com a implementação de uma técnica rápida de rastreio de MRSA, permitindo que o isolamento só seja ativado em pacientes verdadeiramente colonizados (rastreio positivo).

A redução do tempo de espera do resultado com a utilização de técnicas de PCR melhora a sua relação custo-benefício em comparação com a realização de técnicas de rastreio mais demoradas e também a não realização do rastreio, sugerindo que as novas

tecnologias de rastreio de PCR rápido podem impedir ainda mais a infeção cruzada. Na ausência de um teste de PCR (mais rápido), as medidas tomadas preventivamente ao aguardar os resultados do teste de cultura podem reduzir o risco de infeção, embora deva-se ter em atenção os danos e as despesas associadas ao isolamento indevido dos indivíduos. O rastreio por PCR parece ser uma boa opção para reduzir a infeção por MRSA. No entanto, a epidemiologia local, os custos e as práticas de controlo de infeção desempenham um papel importante e devem ser consideradas em qualquer avaliação de rastreio. (60)

Em resumo, os testes de PCR são uma boa ferramenta para a deteção rápida de portadores de MRSA, mas os altos custos exigem uma avaliação cuidadosa do seu uso. Em populações de indivíduos com baixa prevalência por MRSA, o amplo uso da PCR pode mostra-se rentável e o controlo de MRSA é mais fácil quando as taxas são baixas, sendo mais fácil de se alocar os esforços de forma a controlar essa prevalência. Quando e como realizar o rastreio de MRSA permanece como uma questão controversa. As decisões devem ser tomadas no contexto de muitos fatores, incluindo a prevalência e a economia do sistema de saúde. A nível europeu existem grandes diferenças nas práticas básicas de controlo de MRSA. As medidas devem ser adaptadas a cada contexto e realidade como a população local, o tamanho da instituição, os recursos disponíveis, a capacidade e as boas políticas de controlo de infeção devem ser tomadas em linha de conta antes de iniciar uma política dispendiosa de rastreio para MRSA. (70)(71) Neste caso concreto, na instituição onde decorreu o estudo, a mudança de metodologia mostrou ser a adequada não só a nível de redução de custos mas também no que diz respeito às boas práticas de controlo de infeção existentes naquela instituição, continuando hoje em dia a ser a metodologia adotada para rastreio laboratorial de MRSA.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Henrique F, George M. Prevenção e Controlo de Colonização e Resistente à Meticilina (MRSA) Hospitais e Unidades de Internamento de Cuidados Continuados Integrados. 2015;1–24.
2. Kotilainen P, Routamaa M, Peltonen R, Oksi J, Rintala E, Meurman O, et al. Elimination of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from a university hospital and district institutions, Finland. *Emerg Infect Dis* [Internet]. Fevereiro de 2003; 9(2):169–75. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12603986>
3. Nazareth R, Gonçalves-Pereira J, Tavares A, Miragaia M, de Lencastre H, Silvestre J, et al. Infecção por *staphylococcus aureus* metilina-resistente da comunidade em Portugal. *Rev Port Pneumol* [Internet]. 1 de Janeiro de 2012; 18(1):34–8. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0873215911000717?via%3Dihub#bib0010>
4. Shorr AF. Epidemiology of Staphylococcal Resistance. *Clin Infect Dis* [Internet]. 15 de Setembro de 2007;45(Supplement_3):S171–6. Disponível em: http://academic.oup.com/cid/article/45/Supplement_3/S171/269744/Epidemiology-of-Staphylococcal-Resistance
5. Jain R, Kralovic SM, Evans ME, Ambrose M, Simbartl LA, Scott D, et al. Veterans Affairs Initiative to Prevent Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections Abstract [Internet]. Vol. 364, *N Engl J Med*. 2011. Disponível em: www.census.gov
6. Gould IM. Costs of hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and its control. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 1 de Novembro de 2006; 28(5):379–84. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857906003499?via%3Dihub#bib8>
7. MacKenzie FM, Greig P, Morrison D, Edwards G, Gould IM. Identification and characterization of teicoplanin-intermediate *Staphylococcus aureus* blood culture isolates in NE Scotland. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 1 de Novembro de 2002; 50(5):689–97. Disponível em: <https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/dkf191>
8. INFEÇÕES ASSOCIADAS A CUIDADOS DE SAÚDE [Internet]. [citado 19 de

- Maio de 2020]. Disponível em: [https://www.apifarma.pt/publicacoes/siteestudos/Documents/Estudo IACS Contributo MDiV - VFTotal.pdf](https://www.apifarma.pt/publicacoes/siteestudos/Documents/Estudo_IACS_Contributo MDiV - VFTotal.pdf)
9. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) [Internet]. [citado 13 de Fevereiro de 2020]. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/ears-net>
 10. Köck R, Becker K, Cookson B, van Gemert-Pijnen JE, Harbarth S, Kluytmans J, et al. Systematic literature analysis and review of targeted preventive measures to limit healthcare-associated infections by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [Internet]. Disponível em: [www.eurosurveillance.orghttp://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20860](http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20860)
 11. Grayson ML, Russo PL, Cruickshank M, Bear JL, Gee CA, Hughes CF, et al. Outcomes from the first 2 years of the Australian National Hand Hygiene Initiative. *Med J Aust* [Internet]. 21 de Novembro de 2011;195(10):615–9. Disponível em: <https://www.mja.com.au/journal/2011/195/10/outcomes-first-2-years-australian-national-hand-hygiene-initiative>
 12. Lee AS, Huttner B, Harbarth S. Control of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Infect Dis Clin N Am* [Internet]. 2011;25:155–79. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/sdfe/pdf/download/eid/1-s2.0-S0891552010000899/first-page-pdf>
 13. Harbarth S. Control of endemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*—recent advances and future challenges. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 1 de Dezembro de 2006; 12(12):1154–62. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X14628664>
 14. Hardy K, Price C, Szczepura A, Gossain S, Davies R, Stallard N, et al. Reduction in the rate of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* acquisition in surgical wards by rapid screening for colonization: a prospective, cross-over study. 2010;
 15. Wassenberg MWM, Kluytmans JAJW, Box ATA, Bosboom RW, Buiting AGM, Van Elzakker EPM, et al. Rapid screening of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* using PCR and chromogenic agar: a prospective study to evaluate costs and effects. 2010; Disponível em: <http://www.rivm.nl/earss/database/>
 16. De Angelis G, Murthy A, Beyersmann J, Harbarth S. Estimating the impact of

- healthcare-associated infections on length of stay and costs. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 1 de Dezembro de 2010;16(12):1729–35. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X14605747?via%3DiHub>
17. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health Care-Associated Bloodstream Infections in Adults: A Reason To Change the Accepted Definition of Community-Acquired Infections Background: Bloodstream infections occurring in persons resid [Internet]. 2002. Disponível em: www.annals.org
 18. Direção Geral da Saúde. Programa nacional de prevenção e controlo da infecção associada aos cuidados de saúde. 2007.
 19. Pittet D, Allegranzi B, Storr J, Bagheri Nejad S, Dziekan G, Leotsakos A, et al. Infection control as a major World Health Organization priority for developing countries. *J Hosp Infect* [Internet]. 1 de Abril de 2008;68(4):285–92. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18329137>
 20. Humphreys H, Smyth ETM. Prevalence surveys of healthcare-associated infections: what do they tell us, if anything? *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 1 de Janeiro de 2006; 12(1):2–4. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16460539>
 21. Escola Nacional de Saúde Pública (Portugal) E, Ferreira E, Marques A, Matos B. Revista Portuguesa de Saúde Pública. *Revista Portuguesa de Saúde Pública* [Internet]. 1 de Novembro de 2010;Tematico(10):27–39. Disponível em: <https://www.elsevier.es/en-revista-revista-portuguesa-saude-publica-323-articulo-infeccoes-associadas-aos-cuidados-saude-X0870902510898567>
 22. Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos em Números – 2015. 2015.
 23. Department of Health U, Services H, for Disease Control C, Center for Zoonotic Infectious Diseases N, of Healthcare Quality Promotion D. CORE ELEMENTS OF HOSPITAL ANTIBIOTIC STEWARDSHIP PROGRAMS The Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs [Internet]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/getsmart/healthcare/>
 24. Al-Tawfiq JA, Tambyah PA. Healthcare associated infections (HAI) perspectives. *J Infect Public Health* [Internet]. 1 de Julho de 2014; 7(4):339–44. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876034114000689>

25. Tiemersma EW, Bronzwaer SLAM, Lyytikäinen O, Degener JE, Schrijnemakers P, Bruinsma N, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe, 1999-2002. *Emerg Infect Dis* [Internet]. Setembro de 2004; 10(9):1627–34. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15498166>
26. Zetola N, Francis JS, Nuermberger EL, Bishai WR. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging threat. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 1 de Maio de 2005; 5(5):275–86. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309905701122>
27. Direção-Geral da Saúde [Internet]. [citado 11 de Junho de 2020]. Disponível em: <https://www.dgs.pt/qualidade-e-seguranca/seguranca-dos-doentes/plano-nacional-para-a-seguranca-dos-doentes-2015-2020.aspx>
28. Dani A. Colonization and infection. Vol. 67, *Central European Journal of Urology*. Polish Urological Association; 2014. p. 86–7.
29. Brenwald NP, Baker N, Oppenheim B. Feasibility study of a real-time PCR test for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a point of care setting. *J Hosp Infect*. 1 de Março de 2010;74(3):245–9.
30. Bootsma MCJ, Diekmann O, Bonten MJM. Controlling methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Quantifying the effects of interventions and rapid diagnostic testing [Internet]. 2006. Disponível em: www.wip.nl/
31. Davis KA, Stewart JJ, Crouch HK, Florez CE, Hospenthal DR. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Nares Colonization at Hospital Admission and Its Effect on Subsequent MRSA Infection. *Clin Infect Dis* [Internet]. 15 de Setembro de 2004; 39(6):776–82. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/422997>
32. Von Eiff C, Becker K, Machka K, Stammer H, Peters G. Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *N Engl J Med*. 4 de Janeiro de 2001;344(1):11–6.
33. Safdar N, Bradley EA. The Risk of Infection after Nasal Colonization with *Staphylococcus Aureus*. Vol. 121, *American Journal of Medicine*. 2008. p. 310–5.
34. Humphreys H. National guidelines for the control and prevention of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* - What do they tell us? Vol. 13, *Clinical Microbiology and Infection*. Blackwell Publishing Ltd; 2007. p. 846–53.
35. Brown DFJ, Edwards DI, Hawkey PM, Morrison D, Ridgway GL, Towner KJ, et al. Guidelines for the laboratory diagnosis and susceptibility testing of methicillin-

- resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *J Antimicrob Chemother.* 2005;56:1000–18.
36. Hutzschenreuter L, Flessa S, Dittmann K, Hübner NO. Costs of outpatient and inpatient MRSA screening and treatment strategies for patients at elective hospital admission - A decision tree analysis. *Antimicrob Resist Infect Control.* 29 de Novembro de 2018;7(1).
 37. Harbarth S, Hawkey PM, Tenover F, Stefani S, Pantosti A, Struelens MJ. Update on screening and clinical diagnosis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2010;37:110–7. Disponível em: https://ac.els-cdn.com/S0924857910004954/1-s2.0-S0924857910004954-main.pdf?_tid=29af9501-6f0d-4aa3-8085-fbed9c9de522&acdnt=1552403881_b83d4d16f512d23e20602e905bbd8bef
 38. Kluytmans J. Control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and the value of rapid tests. *J Hosp Infect* [Internet]. 1 de Junho de 2007; 65:100–4. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0195670107600243>
 39. Struelens MJ, Hawkey PM, French GL, Witte W, Tacconelli E. Laboratory tools and strategies for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* screening, surveillance and typing: State of the art and unmet needs. Vol. 15, *Clinical Microbiology and Infection.* Blackwell Publishing Ltd; 2009. p. 112–9.
 40. Stürenburg E. Rapid detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* directly from clinical samples: methods, effectiveness and cost considerations. *Ger Med Sci* [Internet]. 6 de Julho de 2009; 7:Doc06. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19675746>
 41. Vriens M, Blok H, Fluit A, Troelstra A, Werken C van der, Verhoef J. Costs Associated with a Strict Policy to Eradicate Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in a Dutch University Medical Center: A 10-Year Survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 1 de Novembro de 2002;21(11):782–6. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s10096-002-0811-4>
 42. Harris AD, Furuno JP, Roghmann M-C, Johnson JK, Conway LJ, Venezia RA, et al. Targeted surveillance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and its potential use to guide empiric antibiotic therapy. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 1 de Agosto de 2010;54(8):3143–8. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20479207>

43. Herdman MT, Wyncoll D, Halligan E, Cliff PR, French G, Edgeworth JD. Clinical application of real-time PCR to screening critically ill and emergency-care surgical patients for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a quantitative analytical study. *J Clin Microbiol* [Internet]. 1 de Dezembro de 2009;47(12):4102–8. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19846648>
44. Mozzillo KL, Ortiz N, Miller LG. Patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection: twenty-first century lepers. *J Hosp Infect* [Internet]. 1 de Junho de 2010; 75(2):132–4. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0195670109005106>
45. McKinnell JA, Huang SS, Eells SJ, Cui E, Miller LG. Quantifying the Impact of Extranasal Testing of Body Sites for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Colonization at the Time of Hospital or Intensive Care Unit Admission . *Infect Control Hosp Epidemiol*. Fevereiro de 2013;34(2):161–70.
46. Tuite N, Reddington K, Barry T, Zumla A, Enne V. Rapid nucleic acid diagnostics for the detection of antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria: Is it time for a paradigm shift? *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(7):1729–33.
47. Tom TSM, Kruse MW, Reichman RT. Update: Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Screening and Decolonization in Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 1 de Agosto de 2009;88(2):695–702. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003497509002276>
48. Kaiser AM, Schultsz C, Kruithof GJ, Debets-Ossenkopp Y, Vandenbroucke-Grauls C. Carriage of resistant microorganisms in repatriates from foreign hospitals to The Netherlands. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 1 de Novembro de 2004; 10(11):972–9. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X14637071>
49. Van Heirstraeten L, Cortiñas Abrahantes J, Lammens C, Lee A, Harbarth S, Molenberghs G, et al. Impact of a short period of pre-enrichment on detection and bacterial loads of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from screening specimens. *J Clin Microbiol* [Internet]. 1 de Outubro de 2009;47(10):3326–8. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19675216>
50. Nonhoff C, Denis O, Brenner A, Buidin P, Legros N, Thiroux C, et al. Comparison of three chromogenic media and enrichment broth media for the detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from mucocutaneous screening specimens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 15 de Abril de 2009;28(4):363–9. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s10096-008->

51. Liesenfeld O, Lehman L, Hunfeld K-P, Kost G. Molecular diagnosis of sepsis: New aspects and recent developments. *Eur J Microbiol Immunol*. Março de 2014;4(1):1–25.
52. De San N, Denis O, Gasasira MF, De Mendonça R, Nonhoff C, Struelens MJ. Controlled evaluation of the IDI-MRSA assay for detection of colonization by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in diverse mucocutaneous specimens. *J Clin Microbiol*. 1 de Abril de 2007;45(4):1098–101.
53. Struelens MJ. Rapid identification of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and patient management. Vol. 12, *Clinical Microbiology and Infection*. Blackwell Publishing Ltd; 2006. p. 23–6.
54. Tacconelli E, De Angelis G, de Waure C, Cataldo MA, Torre G La, Cauda R. Rapid screening tests for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at hospital admission: systematic review and meta-analysis. Vol. 9, *The Lancet Infectious Diseases*. Elsevier; 2009. p. 546–54.
55. Graves N, Harbarth S, Beyersmann J, Barnett A, Halton K, Cooper B. Estimating the Cost of Health Care–Associated Infections: Mind Your p’s and q’s. *Clin Infect Dis*. Abril de 2010;50(7):1017–21.
56. Plowman R, Graves N, Griffin MAS, Roberts JA, Swan A V., Cookson B, et al. The rate and cost of hospital-acquired infections occurring in patients admitted to selected specialties of a district general hospital in England and the national burden imposed. *J Hosp Infect*. 2001;47(3):198–209.
57. The DirecT MeDical cosTs of [Internet]. 2009 [citado 1 de Junho de 2019]. Disponível em: https://www.cdc.gov/hai/pdfs/hai/scott_costpaper.pdf
58. Emerson CB, Eyzaguirre LM, Albrecht JS, Comer AC, Harris AD, Furuno JP. Healthcare-Associated Infection and Hospital Readmission. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2 de Junho de 2012;33(6):539–44. Disponível em: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0195941700030988/type/journal_article
59. Barnett AG, Batra R, Graves N, Edgeworth J, Robotham J, Cooper B. Using a longitudinal model to estimate the effect of methicillin-resistant *staphylococcus aureus* infection on length of stay in an intensive care unit. *Am J Epidemiol*. 2009;170(9):1186–94.
60. Murthy A, De Angelis G, Pittet D, Schrenzel J, Uckay I, Harbarth S. Cost-

- effectiveness of universal MRSA screening on admission to surgery. *Clin Microbiol Infect.* 1 de Dezembro de 2010;16(12):1747–53.
61. Harbarth S, Fankhauser C, Schrenzel J, Christenson J, Gervaz P, Bandiera-Clerc C, et al. Universal screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at hospital admission and nosocomial infection in surgical patients. *JAMA - J Am Med Assoc.* 12 de Março de 2008;299(10):1149–57.
 62. Haley CC, Mittal D, LaViolette A, Jannapureddy S, Parvez N, Haley RW. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection or colonization present at hospital admission: Multivariable risk factor screening to increase efficiency of surveillance culturing. *J Clin Microbiol.* 1 de Setembro de 2007;45(9):3031–8.
 63. Hidron AI, Kourbatova E V., Halvosa JS, Terrell BJ, McDougal LK, Tenover FC, et al. Risk Factors for Colonization with Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Patients Admitted to an Urban Hospital: Emergence of Community-Associated MRSA Nasal Carriage . *Clin Infect Dis [Internet].* 15 de Julho de 2005; 41(2):159–66. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/430910>
 64. Uçkay I, Sax H, Iten A, Camus V, Renzi G, Schrenzel J, et al. Effect of Screening for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Carriage by Polymerase Chain Reaction on the Duration of Unnecessary Preemptive Contact Isolation . *Infect Control Hosp Epidemiol.* Novembro de 2008;29(11):1077–9.
 65. Interna M, Sofia Carvalho A, Brás Monteiro F, Cruz I, Monteiro N, Cardoso M, et al. REVISTA DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE MEDICINA INTERNA Estudo Prospectivo de Colonização por *Staphylococcus aureus* Resistente à Meticilina um Serviço de Medicina Interna: População, Factores de Risco e Implicações Prospective Study of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Colonization in an Internal Medicine Ward: Population, Risk Factors and Implications.
 66. Bezerra Valadas MM. Universidade de Aveiro 2010 Departamento de Biologia.
 67. Kirkland KB, Weinstein JM. Adverse effects of contact isolation. *Lancet.* 2 de Outubro de 1999;354(9185):1177–8.
 68. Rump B, De Boer M, Reis R, Wassenberg M, Van Steenberg J. Signs of stigma and poor mental health among carriers of MRSA. *J Hosp Infect.* 1 de Março de 2017;95(3):268–74.
 69. Stelfox HT, Bates DW, Redelmeier DA. Safety of Patients Isolated for Infection Control. *J Am Med Assoc.* 8 de Outubro de 2003;290(14):1899–905.

70. Struelens MJ, Wagner D, Bruce J, MacKenzie FM, Cookson BD, Voss A, et al. Status of infection control policies and organisation in European hospitals, 2001: The ARPAC study. *Clin Microbiol Infect.* 1 de Agosto de 2006;12(8):729–37.
71. Mackenzie FM, Bruce J, Struelens MJ, Goossens H, Mollison J, Gould IM. Antimicrobial drug use and infection control practices associated with the prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in European hospitals. *Clin Microbiol Infect.* 1 de Março de 2007;13(3):269–76.