

ARTIGO ORIGINAL

Custos de antimicrobianos associados às infecções bacterianas em crianças e adolescente hospitalizados

Cost of antimicrobials associated with bacterial infections in hospitalized children and adolescents

Costo de antimicrobianos asociados a infecciones bacterianas en niños y adolescentes hospitalizados

Susany Franciely Pimenta¹ ORCID 0000-0002-1170-1836
Rosângela Aparecida Pimenta¹ ORCID 0000-0003-0157-7461
Nayane Laine Paglione Dias¹ ORCID 0000-0002-9843-5963

¹Universidade Estadual de Londrina, Londrina, Paraná, Brasil.

Endereço: Rua Sidrak Silva Filho, 175, Londrina, Paraná, Brasil.

E-mail: susany.franciely@uel.br

Submetido: 28/02/2025

Aceite: 24/07/2025

RESUMO

Justificativa e Objetivos: As Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) em crianças e adolescentes hospitalizados representam desafio significativo devido à crescente resistência bacteriana e aos altos custos associados ao uso de antimicrobianos. Compreender esses fatores é essencial para otimizar o uso desses medicamentos e reduzir impactos clínicos e econômicos. O objetivo deste estudo é descrever os custos de antimicrobianos associados às infecções bacterianas em crianças e adolescentes hospitalizados. **Métodos:** Estudo transversal analítico, realizado em dois hospitais filantrópicos no norte do Paraná, Brasil. Foram incluídos 234 crianças e adolescentes com IRAS e culturas positivas entre janeiro de 2018 e dezembro de 2023. Foram coletados dados demográficos, clínicos e custos diretos dos antimicrobianos dos prontuários eletrônicos. Para análise estatística, foram utilizados os testes U de *Mann-Whitney* e o coeficiente de correlação de *Spearman*. A regressão linear múltipla foi realizada pelo método *enter*. **Resultados:** Infecções por microrganismos resistentes ocorreram em 39,3% da população. Idade, tempo de hospitalização e perfil de sensibilidade se associaram aos maiores custos com antimicrobianos. Pacientes com microrganismos resistentes tiveram custos com antimicrobianos aproximadamente cinco vezes maiores do que aqueles com microrganismos sensíveis. Prevaleram as bactérias Gram-negativas, sendo *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa* multirresistentes. Entre os antimicrobianos mais prescritos afiguram os aminoglicosídeos, seguidos pelas penicilinas associadas a inibidores de beta-lactamase e cefalosporinas. **Conclusão:** A idade, tempo de hospitalização e resistência microbiana foram preditores significativos de custos com antimicrobianos em crianças e adolescentes hospitalizados. Logo, estratégias de controle de infecções e uso racional de antimicrobianos são essenciais para reduzir custos hospitalares e mitigar a resistência bacteriana.

Descritores: *Criança. Adolescente. Custos de Medicamentos. Infecção Hospitalar. Resistência Microbiana a Medicamentos.*

ABSTRACT

Background and Objective: Healthcare-Associated Infections (HAIs) in hospitalized children and adolescents represent a significant challenge due to increasing bacterial resistance and the high costs associated with antimicrobial use. Understanding these factors is essential to optimizing antimicrobial use and reducing clinical and economic impacts. This study aims to describe the costs of antimicrobials associated with bacterial infections in hospitalized children and adolescents. **Methods:** This is an analytical cross-sectional study conducted in two philanthropic hospitals in northern Paraná, Brazil. A total of 234 children and adolescents with HAIs and positive cultures were included between January 2018 and December 2023. Demographic, clinical, and antimicrobial cost data were collected from electronic medical records. For statistical analysis, the Mann-Whitney U test and Spearman's correlation coefficient were used. Multiple linear regression was performed using the enter method. **Results:** Infections caused by resistant microorganisms occurred in 39.3% of cases. Age, length of hospital stay, and antimicrobial susceptibility profile were associated with higher antimicrobial costs. Patients with resistant microorganisms had antimicrobial costs approximately five times higher than those with susceptible microorganisms. Gram-negative bacteria were predominated, with *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* being multidrug-resistant species. The most frequently prescribed antimicrobials were aminoglycosides, followed by penicillins combined with beta-lactamase inhibitors, and cephalosporins. **Conclusion:** Age, length of hospital stay, and microbial resistance were significant predictors of antimicrobial costs in hospitalized children and adolescents. Infection control strategies and the rational use of antimicrobials are essential to reducing hospital costs and mitigating bacterial resistance.

Keywords: *Child. Adolescent. Drug Costs. Cross Infection. Drug Resistance Microbial.*

RESUMEN

Justificación y Objetivo: Las Infecciones Relacionadas con la Atención de la Salud (IRAS) en niños y adolescentes hospitalizados representan un desafío significativo debido a la creciente resistencia bacteriana y a los altos costos asociados con el uso de antimicrobianos. Comprender estos factores es esencial para optimizar el uso de estos medicamentos y reducir los impactos clínicos y económicos. El objetivo de este estudio es describir los costos de los antimicrobianos asociados con las infecciones bacterianas en niños y adolescentes hospitalizados. **Métodos:** Estudio transversal analítico realizado en dos hospitales filantrópicos en el norte de Paraná, Brasil. Se incluyeron 234 niños y adolescentes con IRAS y cultivos positivos entre enero de 2018 y diciembre de 2023. Se recopilaban datos demográficos, clínicos y costos de los antimicrobianos a partir de los registros médicos electrónicos. Para el análisis estadístico se utilizaron la prueba U de Mann-Whitney y el coeficiente de correlación de Spearman. El análisis de regresión lineal múltiple se realizó mediante el método enter. **Resultados:** Las infecciones por microorganismos resistentes ocurrieron en el 39,3% de la población. La edad, el tiempo de hospitalización y el perfil de sensibilidad se asociaron con mayores costos de antimicrobianos. Los pacientes con microorganismos resistentes presentaron costos aproximadamente cinco veces mayores en comparación con aquellos con microorganismos sensibles. Predominaron las bacterias Gram negativas, siendo

Klebsiella pneumoniae y *Pseudomonas aeruginosa* multirresistentes. Entre los antimicrobianos más prescritos se encontraron los aminoglucósidos, seguidos pelas penicilinas asociadas a inibidores de beta-lactamase y cefalosporinas. **Conclusión:** La edad, el tiempo de hospitalización y la resistencia microbiana fueron predictores significativos de los costos de antimicrobianos en niños y adolescentes hospitalizados. Las estrategias de control de infecciones y el uso racional de antimicrobianos son esenciales para reducir los costos hospitalarios y mitigar la resistencia bacteriana.

Palabras Clave: *Niño. Adolescente. Costos de Medicamentos. Infección Hospitalaria. Resistencia Microbiana a Medicamentos.*

INTRODUÇÃO

As Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) representam um dos maiores desafios para os sistemas de saúde em todo o mundo.^{1,2,3} Essas infecções são adquiridas por pacientes durante a hospitalização ou em outros serviços de saúde. As IRAS são causadas por uma variedade de agentes patogênicos, incluindo bactérias, vírus e fungos, e estão associadas a aumentos significativos na morbimortalidade, especialmente quando ocorrem em populações mais vulneráveis.^{1,3}

Entre essas populações, as crianças e os adolescentes hospitalizados são particularmente mais suscetíveis. Pois a fragilidade do sistema imunológico nessas faixas etárias, associada à necessidade de procedimentos invasivos e ao uso prolongado de dispositivos médicos, os torna particularmente vulneráveis às infecções.^{1,4,5} Estudos têm demonstrado que a prevalência entre crianças é alarmante, e que o impacto sobre sua saúde e bem-estar podem resultar em complicações graves e, em alguns casos, em óbito.^{3,5,6} Entre as principais complicações estão o desenvolvimento e disseminação de microrganismos resistentes aos antimicrobianos, com destaque para as bactérias multirresistentes, que tornam o tratamento extremamente desafiador visto que a disseminação nos ambientes hospitalares tem sido um problema crescente relacionado, entre outros fatores, ao uso excessivo e inadequado de antibióticos, limitando as opções terapêuticas.^{1, 2 4,6,8, 9,10,11}

As infecções por bactérias multirresistentes estão associadas a maiores taxas de morbidade e mortalidade, bem como aos custos hospitalares elevados.^{1,4,7,10} Os custos com antimicrobianos representam uma parcela significativa dos gastos hospitalares, variando entre 15% e 30%, especialmente no tratamento das infecções por microrganismos resistentes. Este alto custo é atribuído ao uso frequente de antimicrobianos de amplo espectro e à necessidade de tratamentos mais prolongados e complexos que são necessários para essas situações, o que impacta diretamente nos custos

totais do tratamento.⁹ Também comprometem a qualidade da assistência e dificultam a alocação eficiente de recursos no sistema de saúde. Portanto, estratégias eficazes de prevenção e controle são essenciais para melhorar os resultados clínicos e reduzir os custos econômicos.^{2,3,9,10,11}

Dada a relevância das IRAS, a crescente ameaça da resistência antimicrobiana e os elevados custos associados ao tratamento dessas infecções, o presente estudo tem como objetivo descrever os custos de antimicrobianos associados às infecções bacterianas em crianças e adolescentes hospitalizados.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal analítico, norteado pela ferramenta *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE), realizado no período de janeiro de 2018 a dezembro de 2023.¹²

O estudo foi realizado em dois hospitais filantrópicos de alta complexidade, referência na Regional de Saúde e outras Regionais que abrangem o estado do Paraná e estados vizinhos. Um destes é especializado no atendimento de crianças de até 12 anos de idade e que possui 30 leitos, sendo 10 na UTI Neonatal e 10 na UTI Pediátrica. O segundo, atende os adolescentes/jovens com mais de 12 anos em hospital geral adulto, e é constituído por 274 leitos e 47 na Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Ambos os hospitais estão localizados na região norte do estado do Paraná, sul do Brasil.

A população do estudo foi composta por crianças e adolescentes de ambos os sexos, com idades entre 30 dias a menores de 18 anos, diagnosticados com IRAS, conforme avaliação realizada pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) dos hospitais, nos setores clínicos, cirúrgicos e/ou de terapia intensiva.

Destaca-se, ainda, que as informações sobre o diagnóstico de IRAS foram incluídas de acordo com as notificações de todas as infecções, associadas ou não a presença de dispositivos invasivos, relacionadas a exames laboratoriais e sinais clínicos característicos para cada tipo. Naqueles com novo episódio de infecção associado a dispositivos invasivos, foi considerado como novo caso de infecção somente após um intervalo de 14 dias, com a ocorrência de novos sinais e sintomas, além de resultados laboratoriais positivos. Ainda, foram incluídos os casos com culturas microbiológicas positivas, que receberam tratamento com antimicrobianos e tiveram o custo total desses medicamentos contabilizado durante a hospitalização.

Durante o período de estudo, 253 crianças e adolescentes que adquiriram IRAS e apresentaram culturas positivas com microrganismo isolados foram avaliadas. Desses, 10 foram excluídos por não apresentarem a variável custo de antimicrobianos, pois evoluíram a óbito antes do início do tratamento, e 9 foram excluídos devido à presença de culturas positivas para *Estafilococos coagulase negativo*. Esse microrganismo, embora frequentemente identificados em culturas, pode representar apenas colonização, ou seja, presença do agente em superfícies corporais ou dispositivos invasivos sem causar resposta inflamatória ou clínica, diferentemente da infecção que se caracteriza pela invasão tecidual com manifestações clínicas e laboratoriais compatíveis. Considerando a impossibilidade de diferenciar essa distinção de forma precisa nos casos identificados, optou-se pela exclusão. Assim, a amostra final foi composta por 234 crianças e adolescentes.

Em relação às hemoculturas, uroculturas e culturas de secreção traqueal, a instituição dispõe de um laboratório de microbiologia que opera em tempo integral. A detecção do crescimento microbiano é realizada por meio do método automatizado (BD BACTEC™) e as amostras positivas são subsequentemente analisadas pelo sistema *Siemens MicroScan*®, que identifica a espécie microbiana.

No que se refere aos critérios diagnósticos para IRAS, as instituições adotam as diretrizes da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), com atualização anual para confirmar as infecções. Vale ressaltar que a confirmação microbiológica é realizada por meio de hemocultura positiva. Sendo assim, a cultura de secreção traqueal é coletada via sonda de aspiração, com ponto de corte $\geq 10^6$ UFC/ml, associada aos sinais clínicos e achados radiológicos. Já a PAV (Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica) é definida em pacientes que necessitaram de ventilação mecânica por mais de 48 horas, seja por intubação orotraqueal ou traqueostomia.¹⁰

Além do mais, a IPCS (Infecção Primária de Corrente Sanguínea) é diagnosticada em pacientes que apresentavam cateter venoso central há mais de 48 horas e, no momento da infecção, estavam em uso do dispositivo ou havia sido retirado no dia anterior. Nesses casos, o diagnóstico é confirmado por sinais clínicos, exames laboratoriais e isolamento do agente infeccioso em hemocultura, sendo necessário realizar a coleta de hemoculturas de sangue tanto do cateter central quanto de sangue do cateter periférico. Microrganismos contaminantes comuns de pele e infecções de outros focos não foram considerados.¹⁰

Por fim, a ITU-AC (Infecção do Trato Urinário Associada à Cateter) foi diagnosticada em pacientes com cateter vesical de demora por mais de 48 horas, com sinais clínicos e cultura urinária quantitativa com $\geq 10^5$ UFC/ml, conforme os critérios estabelecidos pela ANVISA.¹⁰

Logo, as culturas positivas foram definidas como aquelas que apresentaram crescimento microbiano. Nesse sentido, os microrganismos foram classificados quanto à resistência aos antimicrobianos em dois grupos, resistentes e sensíveis.¹⁰ O grupo resistente foi subdividido em multirresistentes (MR), incluindo bacilos Gram-negativos resistentes a cefalosporinas de 3ª e 4ª geração, produtores de β -lactamase de espectro estendido (ESBL), e bacilos resistentes aos carbapenêmicos (CR), além de *Staphylococcus* resistente à meticilina (MRSA). Em contrapartida, o grupo sensível compreendeu os microrganismos que apresentaram susceptibilidade aos antimicrobianos testados.

Para a coleta de dados, as instituições disponibilizaram planilhas eletrônicas Microsoft Excel 2013®, contendo informações dos prontuários eletrônicos extraídos do programa *Business Intelligence*®. Em relação ao diagnóstico de IRAS, este foi obtido por meio de fichas individuais, nas quais a notificação das IRAS foi preenchida pela equipe da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH), responsável pela avaliação dos pacientes com agravo infeccioso, em conformidade com as revisões dos critérios diagnósticos estabelecidos pela ANVISA.

Além disso, os dados foram tabulados em planilhas eletrônicas Microsoft Excel® 2013, durante o período de fevereiro a abril de 2024. E as variáveis demográficas foram categorizadas da seguinte forma: sexo (feminino e masculino), idade (≥ 30 dias a ≤ 1 ano, 2 a 6 anos, 7 a 12 anos e 13 a < 18 anos), raça (branca e preta) e residentes na Regional de Saúde e outras regionais. As variáveis clínicas incluíram tempo total de hospitalização (em dias), hospitalização na UTI (sim e não), tempo de permanência na UTI (em dias), motivo da hospitalização (clínica e cirúrgica), presença de duas ou mais IRAS, resultados das culturas microbiológicas, microrganismo isolado, perfil de sensibilidade aos antimicrobianos (microrganismo sensível ou resistente), terapia antimicrobiana, dias de antibioticoterapia e desfecho clínico (alta e óbito).

Para a variável custo de antimicrobianos, os valores foram calculados individualmente e foi considerado o custo da dose unitária de cada apresentação do medicamento, além do período de uso, conforme registros fornecidos pelo setor financeiro da instituição. Já o custo da terapia antimicrobiana foi apresentado como o

custo direto médio dos antimicrobianos, expresso em Reais (R\$). Por conseguinte, a análise incluiu exclusivamente os custos diretos dos antimicrobianos usados no tratamento de IRAS com culturas positivas após confirmação diagnóstica, segundo os critérios da CCIH, independentemente da via de administração e incluindo variações de dosagem. Os antimicrobianos empregados para profilaxia não foram incluídos na análise. Os valores foram convertidos posteriormente para dólares americanos (US\$), com base na taxa de câmbio vigente em 08 de novembro de 2024, considerando uma cotação de R\$ 5,76 por dólar.

Os dados coletados foram submetidos à análise estatística descritiva, com apresentação das frequências absolutas e relativas para variáveis categóricas; e das medidas de tendência central (mediana) e dispersão (quartis e Intervalo Interquartilico [IQR]; mínimo e máximo) para variáveis contínuas.

Desse modo, a distribuição das variáveis quantitativas foi avaliada pelo teste de normalidade de *Shapiro-Wilk*, que indicou que nenhuma das variáveis apresentou distribuição normal. Para comparar as variáveis contínuas - como tempo total de hospitalização (em dias), tempo de permanência na UTI (em dias) e custos de antimicrobianos, de acordo com o perfil de sensibilidade aos antimicrobianos (sensível e resistente) - utilizou-se o teste não paramétrico U de *Mann-Whitney* para amostras independentes. Logo, o coeficiente de correlação de *Spearman* foi empregado para estimar as correlações bivariadas. Ainda, considerou-se que as interpretações de tamanho de efeito próximas a 0,10 indicam correlações fracas, até 0,30 moderadas e 0,50 fortes.¹³

Os modelos foram avaliados pelo Coeficiente de Determinação Ajustado (R^2 ajustado), expresso em valores percentuais, para mensurar a correlação entre as variáveis. Já para identificar discrepâncias nas distribuições observadas, foram analisados os resíduos ajustados padronizados.

A multicolinearidade do modelo foi verificada com o Fator de Inflação de Variância (VIF), considerando-se como problemáticas as variáveis com os escores superiores a 10. Para detectar a presença de *outliers*, utilizou-se a medida pelo D de *Cook*, considerando-se um fator de elevada influência escores >2 , assim indicando a presença de *outliers*. Empregou-se procedimentos de *bootstrap* (Bca com IC 95%) para corrigir possíveis desvios da normalidade dos resíduos.

Após a realização da análise de regressão linear múltipla, utilizou-se o método *enter*, no qual todas as variáveis independentes foram inseridas simultaneamente no modelo, sem seleção ou exclusão prévia baseadas em critérios estatísticos. Esse método

foi utilizado para testar a associação entre as variáveis preditoras (idade em meses, tempo de hospitalização (em dias), tempo de permanência na UTI (em dias), perfil de sensibilidade (sensível e resistente) e desfecho (alta e óbito) e a variável resposta: (custos de antimicrobianos). Nesse modelo foram apresentadas as estimativas de coeficientes de regressão, seus respectivos intervalos de confiança e valores de p . Além disso, foram considerados os coeficientes não padronizados (β), que refletem o impacto direto de cada variável nos custos com antimicrobianos; e os coeficientes padronizados (β), que permitem comparações relativas entre as variáveis do modelo. Todas as análises foram realizadas no programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 20.0, considerando um nível de significância de 5%.

Enfim, o presente estudo é um recorte do projeto de pesquisa intitulado “Impacto clínico, econômico da resistência antimicrobiana nos custos hospitalares”, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Saúde da instituição proponente, sob parecer nº 5.632.608, com Certificado de Aprovação para Avaliação Ética (CAAE) nº 24711718.8.0000.0099.

RESULTADOS

A amostra do estudo incluiu 234 crianças e adolescentes diagnosticados com IRAS e culturas microbianas positivas, sendo 142 (60,7%) microrganismos sensíveis e 92 (39,3%) microrganismos resistentes. A faixa etária variou de 29 dias a 17 anos, com uma mediana de 12,5 meses. Observou-se predominância do sexo feminino, faixa etária de 29 dias a 1 ano e a raça branca (Tabela 1).

Em relação ao motivo de hospitalização, 65,4% dos pacientes foram internados para procedimentos cirúrgicos, dos quais 70,5% corresponderam a cirurgias cardíacas. Isso reflete a realidade de um dos hospitais estudados, referência em cirurgias cardíacas pediátricas. Além do mais, foi verificado que 68,2% eram provenientes de outros municípios e Regionais de Saúde. Entre os 54 óbitos, 48,1% apresentaram resistência aos antimicrobianos.

Os resultados relacionados ao tempo de hospitalização e a permanência na UTI foram significativamente superiores entre aqueles com patógenos resistentes aos antimicrobianos (Tabela 1).

Tabela 1. Comparação dos perfis de sensibilidade aos antimicrobianos entre crianças e adolescentes com microrganismos sensíveis e resistentes em hospitais de alta complexidade de 2018 a 2023. Paraná, Brasil

Variáveis categóricas	Infecção por Microrganismos Sensíveis* N (%)	Infecção por Microrganismos Resistentes** N (%)	Total N (%)
Total	142 (60,7)	92 (39,3)	234 (100,0)
Sexo			
Feminino	76 (58,9)	53 (41,1)	129 (55,1)
Masculino	66 (62,9)	39 (37,1)	105 (44,9)
Faixa etária			
1 mês a 1 ano	101 (60,8)	65 (39,2)	166 (71,0)
2 a 6 anos	23 (62,2)	14 (37,8)	37 (15,8)
7 a 11 anos	13 (68,4)	63 (1,6)	19 (8,1)
12 a ≤18 anos	54 (1,7)	75 (8,3)	12 (5,1)
Raça			
Branca	115 (62,2)	70 (37,8)	185 (79,1)
Preta	27 (55,1)	22 (44,9)	49 (20,9)
Especialidade			
Clínica	54 (66,7)	27 (33,3)	81 (34,6)
Cirúrgica	88 (57,5)	65 (42,5)	153 (65,4)
Procedência			
Residentes na RS [†]	45 (62,5)	27 (37,5)	72 (31,0)
Outras regionais	97 (59,9)	65 (40,1)	162 (68,0)
Desfecho			
Alta	114 (63,3)	66 (36,7)	180 (76,9)
Óbito	28 (51,9)	26 (48,1)	54 (23,1)

Legenda: *Microrganismos sensíveis aos antimicrobianos; **Microrganismos resistentes aos antimicrobianos; [†]Regional de Saúde.

Além disso, os custos com antimicrobianos foram significativamente mais elevados para os pacientes com microrganismos resistentes, sendo aproximadamente cinco vezes em relação aos custos associados aos microrganismos sensíveis (Tabela 2). Para o grupo sensíveis, o 1º quartil foi de R\$ 43,19 (US\$ 7,49) e o 3º quartil de R\$ 1.277,03 (US\$ 221,52), enquanto para o grupo resistentes, o 1º quartil foi de R\$ 441,49 (US\$ 76,58) e o 3º quartil de R\$ 4.899,37 (US\$849,87).

Tabela 2. Comparação das variáveis clínicas e dos custos com antimicrobianos entre crianças e adolescentes com infecções por microrganismos sensíveis e resistentes em hospitais de alta complexidade de 2018 a 2023. Paraná, Brasil

Variáveis contínuas	Infecção por Microrganismos Sensíveis* Mediana (IQR) [‡]	Infecção por Microrganismos Resistentes** Mediana (IQR) [‡]	Total Valor de <i>p</i> ¹
Permanência na UTI (em dias)	16 (29,00)	26 (35,00)	< 0,001
Tempo de hospitalização (em dias)	27 (30,00)	36 (44,00)	< 0,001
Custo com antimicrobianos [#]	265,18 (1.242,02)	1.347,71 (4.523,67)	< 0,001
	45,99 (215,44) ^{##}	233,68 (784,70) ^{##}	

Legenda: *Microrganismos sensíveis aos antimicrobianos; **Microrganismos resistentes aos antimicrobianos; [‡]IQR-Intervalo interquartilico; ¹*p*-valor refere-se ao teste de *Mann-Whitney*; [#]Custos em Reais (R\$); ^{##}Custos em dólares americanos (US\$).

Ao analisar o perfil de sensibilidade dos microrganismos, foram identificadas 328 cepas bacterianas, das quais 268 (81,7%) Gram-negativas, sendo as bactérias mais prevalentes a *Klebsiella pneumoniae* (24,6%), *Pseudomonas aeruginosa* (23,8%) e *Escherichia coli* (12,6%). Entre as bactérias Gram-positivas, a mais frequente foi *Staphylococcus aureus* (70%), seguida por *Enterococcus spp* (28,3%). Dos microrganismos identificados, 161 (49%) apresentaram algum mecanismo de resistência. Dentre esses, 65,2% MR, 21,7% CR e 5,6% MRSA.

Em relação às classes de antimicrobianos, os aminoglicosídeos foram os mais utilizados, representando 207 (21,6%); seguidos pelas penicilinas associadas a inibidores de beta-lactamase, com 188 (19,6%); e pelas cefalosporinas, com 134 (14%). Os antimicrobianos mais prescritos individualmente foram a amicacina, com 155 (16,2%); a combinação piperaciclina+tazobactam, com 127 (13,2%); e a vancomicina, com 101 (10,5%). Quase a totalidade das crianças e adolescentes, 220 (94%), utilizou mais de um antibiótico, contabilizando 957 ciclos de antimicrobianos. Logo, os resultados demonstram que todas as variáveis do modelo de regressão linear múltipla, com um R² ajustado, explicam 44% da variância dos custos de antimicrobianos.

A idade, o tempo de hospitalização e o perfil de sensibilidade demonstraram uma associação estatisticamente significativa e positiva com os custos de antimicrobianos (Tabela 3). Por outro lado, o tempo de permanência na UTI e o desfecho (alta e óbito) não apresentaram associação significativa com os custos de antimicrobianos.

Tabela 3. Regressão múltipla de variáveis demográficas e clínicas como preditoras de custos com antimicrobianos de crianças e adolescentes em hospitais de alta complexidade de 2018 a 2023. Paraná, Brasil.

Variáveis preditoras	β^*	Coefficientes padronizados β^{**}	Custos de Antimicrobianos # IC 95% ¹	Valor de p
Idade	16,5	0,176	7,20;25,8	< 0,001
Tempo de permanência na UTI	29,1	0,190	-13,4;71,7	0,180
Tempo de hospitalização	57,2	0,441	22,3;92,1	< 0,001
Perfil de sensibilidade [‡]	539,5	0,119	171,6;1921,1	0,019
Desfecho [†]	135,5	0,073	-349,0;1843,4	0,181

Legenda: [‡]Perfil de sensibilidade (Sensível ou resistente); [†]Desfecho (alta ou óbito);

β^* Coeficiente não padronizado; β^{**} Coeficiente padronizado; ¹IC Intervalo de confiança de 95%; # Custos em Reais (R\$) e p-valor refere-se ao teste de regressão linear múltipla.

DISCUSSÃO

Os resultados do estudo com crianças e adolescentes com IRAS - confirmadas por exames microbiológicos com isolamento e identificação de microrganismos em hemoculturas, uroculturas e/ou culturas de secreções respiratórias - revelam diversas

nuances importantes acerca dos impactos dos microrganismos resistentes aos antimicrobianos em comparação aos microrganismos sensíveis. Os principais preditores do aumento dos custos com antimicrobianos foram a idade, o tempo de hospitalização e o perfil de sensibilidade dos microrganismos. Em contraste, o tempo de permanência na UTI e o desfecho óbito não mostraram uma associação estatisticamente significativa com esses custos.

Destaca-se que, entre as crianças e adolescentes com IRAS com cultura positiva, a distribuição entre os grupos com microrganismos resistentes e sensíveis foi relativamente semelhante quanto às variáveis demográficas, com a maioria dos pacientes na faixa etária de 1 mês a 1 ano, predominância do sexo feminino, da raça branca e com correlação positiva significativa entre idade e os custos de antimicrobianos. Além do mais, estudos indicam que, nessa faixa etária, o sistema imunológico ainda em desenvolvimento pode torná-los mais suscetíveis à aquisição de IRAS.^{14,15,16,17} Similarmente, descobriu que a medida que a idade das crianças e adolescentes aumenta, custos associados ao tratamento tendem a se elevar. Portanto, destaca-se a importância de estratégias de manejo individualizado para otimizar o tratamento e reduzir os custos associados ao cuidado de pacientes com IRAS, especialmente em faixas etárias mais vulneráveis.^{17,18}

No presente estudo, observou-se que a maioria das crianças e adolescentes apresentaram um tempo de hospitalização prolongado. Em particular, aqueles com microrganismos resistentes tiveram uma permanência significativamente maior, tanto na UTI quanto no total de dias de hospitalização. Ainda, foi verificado semelhança com outros estudos que também evidenciam fortemente a relação entre microrganismos resistentes e aumento no tempo de hospitalização, custos terapêuticos e mortalidade. Ressalta-se, no entanto, que outras condições clínicas, como cardiopatias congênitas com necessidade de correção cirúrgica e outras comorbidades de base, igualmente podem ter contribuído para a permanência hospitalar prolongada.^{17,18,20,21}

Outro estudo epidemiológico conduzido em unidade de terapia intensiva pediátrica na China revelou que a prevalência de infecções hospitalares adquiridas na UTIP representa percentual de 10% a 25%. Além disso, identificou-se uma série de fatores de risco que podem ser potencialmente modificados para reduzir complicações adicionais e minimizar a necessidade de intervenções terapêuticas mais complexas.¹⁶

Em relação aos resultados da pesquisa, não houve uma associação estatisticamente significativa entre o tempo de permanência na UTI e os custos com

antimicrobianos. Embora diversos estudos indiquem que a transmissão de microrganismos multirresistentes seja mais frequentemente reportada em unidades críticas, como UTIs, observa-se que todos os setores hospitalares são impactados pela seleção e propagação desses microrganismos, consequentemente elevando os custos.^{16,17,18,22}

Além do mais, a presença de infecções resistentes aumenta o desafio para os profissionais de saúde, que, por sua vez, precisam adotar medidas rigorosas de controle de infecção e considerar alternativas terapêuticas que muitas vezes são limitadas devido à resistência antimicrobiana.^{16,17}. Destarte, é crucial implementar estratégias eficazes de prevenção e controle de infecções hospitalares para mitigar esses impactos adversos na saúde pediátrica.^{16,19}

Vale ressaltar que resultados de estudos nacionais e internacionais são semelhantes quanto a identificação da crescente dificuldade em tratar infecções devido à resistência dos patógenos aos antibióticos convencionais, assim, destacando a necessidade urgente de desenvolver novas estratégias terapêuticas e prevenir o uso irracional de antimicrobianos.^{8,16,17,18,21,23,24,25}

Portanto, evidenciou-se no presente estudo que o perfil de sensibilidade dos microrganismos apresentou uma associação estatisticamente significativa com os custos de antimicrobianos. Pois, os microrganismos sensíveis tendem a estar associados aos custos menores e os resistentes aos custos mais elevados. Logo, esses achados corroboram com os resultados de pesquisas anteriores, que indicaram que os tratamentos para infecções resistentes geram custos substancialmente mais altos, devido à necessidade de antimicrobianos mais onerosos e ao prolongamento do período de tratamento.¹⁸

Em relação aos microrganismos isolados nas culturas, as bactérias Gram-negativas foram predominantes, com *Klebsiella pneumonia* sendo a mais comum, seguida pela *Pseudomonas aeruginosa*. Ambas mostraram alta prevalência de resistência a múltiplos antibióticos, indicando a necessidade de medidas rigorosas de controle de infecção e monitoramento contínuo da resistência. Outros estudos identificaram *Klebsiella pneumoniae* como um patógeno oportunista que frequentemente causa infecções graves em ambientes hospitalares, especialmente em pacientes com sistemas imunológicos comprometidos.²⁶

Um estudo caso-controle, realizado na região Centro-Oeste do Brasil, identificou resultados semelhantes, com a predominância das bactérias Gram-negativas. No entanto, nesse estudo, *Pseudomonas* foi a mais comum, seguida por *Klebsiella pneumonia* nos

casos de IRAS. Além disso, as infecções estavam associadas aos custos hospitalares significativamente altos, ao tempo de internação mais prolongado e à maior mortalidade em UTIs.²⁴

Em uma revisão sistemática sobre a implementação e os resultados dos programas de gestão de antimicrobianos na pediatria em nível global, foi identificado que os antimicrobianos são frequentemente prescritos para as crianças e, entre estas, uma alta taxa de prescrição suscitou preocupações sobre a adequação e a necessidade, já que indicaram que 20% a 50% dos antimicrobianos poderiam ser dispensáveis¹⁴. Logo, o uso irracional desta medicação expõe as crianças à resistência antimicrobiana, aumentando significativamente as chances de complicações, mortalidade e custos associados à saúde.^{6,14}

Ainda, notou-se que a mortalidade foi de 54 casos (23,1%), e a presença de microrganismos resistentes correlacionou-se com a maior gravidade da doença, refletida em altas taxas de óbito. Por isso, destaca-se a importância do controle da resistência antimicrobiana para melhorar os desfechos.^{10,18}

Por conseguinte, os custos diretos com antimicrobianos variaram consideravelmente, sendo até cinco vezes maiores para microrganismos resistentes em comparação às sensíveis. Isso reflete a necessidade de tratamentos mais complexos e prolongados para combater as infecções resistentes. Assim, entender os custos diretos é crucial para os hospitais, pois permite uma alocação eficiente dos recursos, a melhoria da qualidade do atendimento e a manutenção da viabilidade financeira da instituição, conforme justificado por outros autores.²⁴

Nesse sentido, autores destacam que a implementação de programas de administração de antimicrobianos em hospitais pediátricos demonstrou reduzir significativamente os custos associados ao uso de antimicrobianos. Esses programas focam na otimização da prescrição de antimicrobianos, evitando o uso inadequado e excessivo, que são comuns contribuintes para o aumento dos custos de saúde.¹⁴

Corroborando com outros autores, destaca-se a importância da cooperação global, políticas eficazes e vigilância rigorosa para mitigar os efeitos da resistência antimicrobiana, enfatizando a necessidade de um esforço coordenado entre governos, profissionais de saúde e comunidade científica.^{6,23} Para mitigar esses problemas, é fundamental adotar estratégias que promovam o uso racional de antimicrobianos para a população aqui em análise e em diferentes áreas relacionadas.^{6,14,23,25,26} Esses resultados

ainda reforçam a necessidade de melhorias nos programas de controle de antimicrobianos, principalmente nos serviços de saúde e nos investimentos em mais pesquisas na área.

Por fim, este estudo ressalta a necessidade de controle rigoroso de infecções e prescrição racional de antimicrobianos para conter a resistência bacteriana e otimizar os custos. Logo, medidas como vigilância epidemiológica e políticas de uso racional são essenciais para minimizar os impactos clínicos e econômicos associados ao tratamento de infecções em crianças e adolescentes hospitalizados.

Embora o modelo de regressão linear múltipla tenha explicitado 44% de variância nos custos com antimicrobianos, os resultados indicam possíveis limitações relacionadas à influência de outras variáveis preditoras que não foram contempladas no modelo. Fatores como características individuais de crianças e adolescentes, padrões institucionais de prescrição e variáveis clínicas não mensuradas podem impactar os custos observados. Portanto, estudos futuros devem explorar esses aspectos para aprofundar a compreensão dos determinantes dos custos com antimicrobianos e melhorar as estratégias de gestão.

REFERÊNCIAS

1. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(1):56-66. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30605-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30605-4).
2. Lacotte Y, Ardal C, Ploy MC, et al. Infection prevention and control research priorities: what do we need to combat healthcare-associated infections and antimicrobial resistance? Results of a narrative literature review and survey analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020;9(1):1-10. <https://doi.org/10.1186/s13756-020-00801-x>.
3. Raoofi S, et al. Global prevalence of nosocomial infection: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*. 2023;18(1):e0274248. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0274248>.
4. Rossin BE, et al. Multistep antimicrobial stewardship intervention on antibiotic prescriptions and treatment duration in children with pneumonia. *PLOS ONE*. 2021;16(10):e0257993. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257993>.
5. Zhang Y, et al. Insights into the epidemiology, risk factors, and clinical outcomes of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections in critically ill children. *Front Public Health*. 2023;11:1282413. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1282413>.
6. Begum R. Global perspectives on pediatric antimicrobial resistance: A systematic literature review. *Medtigo J*. 2024;2(2). <https://journal.medtigo.com/global-perspectives-on-pediatric-antimicrobial-resistance-a-systematic-literature-review/>

7. Genovese C, et al. Molecular epidemiology of antimicrobial resistant microorganisms in the 21st century: a review of the literature. *Acta Biomed.* 2020;91(2):256. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i2.9176>.
8. Worldwide Antimicrobial Resistance National/International Network Group (WARNING) Collaborators. Ten golden rules for optimal antibiotic use in hospital settings: the WARNING call to action. *World J Emerg Surg.* 2023;18(1). <https://doi.org/10.1186/s13017-023-00518-3>.
9. Bimba HV, et al. Drug utilization, rationality, and cost analysis of antimicrobial medicines in a tertiary care teaching hospital of Northern India: A prospective, observational study. *Indian J Pharmacol.* 2020;52(3):179-188. doi: [10.4103/ijp.IJP_225_19](https://doi.org/10.4103/ijp.IJP_225_19).
10. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Nota Técnica GVIMS/GGTES/DIRE3/ANVISA nº 03/2025 – Critérios Diagnósticos das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde de notificação nacional obrigatória – ano: 2025. Brasília: Anvisa; 2 jan 2025. https://www.ccih.med.br/wp-content/uploads/2025/01/Nota-Tecnica-03_2025_Criterios-diagnosticos-de-IRAS-2025-02.01.2025-FINAL.pdf?utm_source=chatgpt.com
11. Charani E, et al. An analysis of existing national action plans for antimicrobial resistance—gaps and opportunities in strategies optimising antibiotic use in human populations. *Lancet Glob Health.* 2023;11(3):466-474. doi: [10.1016/S2214-109X\(23\)00019-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(23)00019-0).
12. Von Elm E, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for Reporting Observational Studies. *J Clin Epidemiol.* 2008;61(4):344-349. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2007.11.008>
13. Maher JM, Markey JC, Ebert-May D. The Other Half of the Story: Effect Size Analysis in Quantitative Research. *CBE Life Sci Educ.* 2013;12(3):345-351. <https://doi.org/10.1187/cbe.13-04-0082>.
14. Donà D, et al. Implementation and impact of pediatric antimicrobial stewardship programs: a systematic scoping review. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2020;9:1-12. <https://doi.org/10.1186/s13756-020-00720-x>.
15. De Oliveira SMB, Galvão EFC, Gomes-Santos L. Prevenção e controle de infecção relacionada à assistência à saúde: um estudo com responsáveis de crianças internadas no setor pediátrico. *Rev Epidemiol Controle Infec.* 2020;10(1):79-85. <https://doi.org/10.17058/jaic.v1i1.13688>
16. Wang Z, Xia Z. What we can do? The risk factors for multi-drug resistant infection in pediatric intensive care unit (PICU): a case-control study. *Ital J Pediatr.* 2020;46(1). <https://doi.org/10.1186/s13052-019-0769-9>.
17. Arantes LO, et al. Prevenção de infecções por microrganismos multirresistentes em serviços de saúde: uma revisão de literatura. *Brazilian J Development.* 2023;9(7):21227-21243. <https://doi.org/10.34117/bjdv9n7-002>

18. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Prevenção de Infecção por Microrganismos Multirresistentes em Serviços de Saúde*. Brasília: Anvisa; 2021. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/publicacoes/manual-prevencao-de-multirresistentes7.pdf>.
19. Dillner P, et al. Incidence and characteristics of adverse events in pediatric inpatient care: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Qual Saf*. 2023;32(3):133-149. doi:10.1136/bmjqs-2022-015298
20. Troncoso AT. Atualidades em resistência bacteriana: uma revisão bibliográfica. *Rev Fac Med Teresópolis*. 2020;4(1):22-31. <https://revista.unifeso.edu.br/index.php/faculdaadedemedicinadeteresopolis/article/view/2233>
21. Mello MS, Oliveira AC. Overview of the actions to combat bacterial resistance in large hospitals. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2021;29. <https://doi.org/10.1590/1518-8345.3952.3407>
22. Mello MS, Oliveira AC. Challenges for adherence to bacterial resistance actions in large hospitals. *Rev Bras Enferm*. 2021;74(3). <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2020-0510>.
23. Kolberg L, et al. Raising AWARe-ness of antimicrobial stewardship challenges in pediatric emergency care: results from the Perform study assessing consistency and appropriateness of antibiotic prescribing across Europe. *Clin Infect Dis*. 2023;78(3):526-534. <https://doi.org/10.1093/cid/ciad615>.
24. Leal MA, Freitas-Vilela AA. Costs of healthcare-associated infections in an Intensive Care Unit. *Rev Bras Enferm*. 2021;74(1):e20200275. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2020-0275>.
25. Abrantes JA, Nogueira JMR. Resistência bacteriana aos antimicrobianos: uma revisão das principais espécies envolvidas em processos infecciosos. *Rev Bras Anal Clin*. 2021;53(3):219-223. <https://www.rbac.org.br/artigos/resistencia-bacteriana-aos-antimicrobianos-uma-revisao-das-principais-especies-envolvidas-em-processos-infecciosos/>
26. Mesters K, Buonsenso D. Antimicrobial Stewardship in Pediatric Emergency Medicine: A Narrative Exploration of Antibiotic Overprescribing, Stewardship Interventions, and Performance Metrics. *Children*. 2024;11(3):276. <https://doi.org/10.3390/children11030276>.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Susany Franciely Pimenta contribuiu para a pesquisa bibliográfica, redação do resumo, introdução, metodologia, discussão, interpretação e descrição dos resultados, elaboração de tabelas, conclusões, revisão e estatísticas. **Rosângela Aparecida Pimenta** contribuiu para a administração de projetos, pesquisa bibliográfica, redação do resumo, introdução,

metodologia, discussão, interpretação e descrição dos resultados, conclusões, revisão e estatísticas. **Nayane Laine Paglione Dias** contribuiu para a redação do resumo, metodologia, interpretação dos resultados, conclusões, revisão e estatísticas.

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada e são responsáveis por todos os aspectos do trabalho, incluindo a garantia de sua precisão e integridade.

Layout Version