

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ – PUCPR
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ADMINISTRAÇÃO – PPAD
ESCOLA DE NEGÓCIOS
MESTRADO EM ADMINISTRAÇÃO

GUSTAVO MARTINI BUSO

**ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE NO TRATAMENTO DA INFECÇÃO POR
BACTÉRIA CLOSTRIDIODES DIFFICILE NO SISTEMA DE SAÚDE BRASILEIRO**

CURITIBA
2023

GUSTAVO MARTINI BUSO

**ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE NO TRATAMENTO DA INFECÇÃO POR
BACTÉRIA CLOSTRIDIODES DIFFICILE NO SISTEMA DE SAÚDE BRASILEIRO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Administração. Área de concentração: Finanças Estratégicas, da Escola de Negócios da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, como requisito à obtenção do título de Mestre em Administração.

Orientador: Prof. Dr. June Alisson Westarb Cruz

CURITIBA

2023

Dados da Catalogação na Publicação
Pontifícia Universidade Católica do Paraná
Sistema Integrado de Bibliotecas – SIBI/PUCPR
Biblioteca Central
Sônia Maria Magalhães da Silva – CRB 9/1191

Buso, Gustavo Martini

B979a Análise de custo-efetividade no tratamento da infecção por bactéria
2023 clostridioides difficile no sistema de saúde brasileiro / Gustavo Martini Buso ;
orientador: June Alisson Westarb Cruz. – 2023.
64 f. ; il. : 30 cm

Dissertação (mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba,
2023

Bibliografia: 57-61

1. Custos e análise de custo. 2. Clostridioides difficile. 3. Transplante de
microbiota fecal. 4. Sistema Único de Saúde (Brasil). 5. Administração. I. Cruz,
June Alisson Westarb. II. Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Programa de
Pós-Graduação em Administração. III. Título.

CDD. 20. ed. – 658

TERMO DE APROVAÇÃO

ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE NO TRATAMENTO DA INFECÇÃO POR BACTÉRIA CLOSTRIDIODES DIFFICILE NO SISTEMA DE SAÚDE BRASILEIRO

Por

GUSTAVO MARTINI BUSO

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Administração, área de concentração em Finanças Estratégicas, da Escola de Negócios da Pontifícia Universidade Católica do Paraná.



Prof. Dr.^a Angela Cristiane Santos Póvoa

Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Administração



Prof. Dr. June Alisson Westarb Cruz

Orientador



Prof. Dr. Felipe Francisco Bondan Tuon

Examinador



Prof. Dr. Alex Sandro Quadros Weymer

Examinador



Prof. Dr. Marcos Antonio de Souza

Examinador

AGRADECIMENTOS

Gratidão inicialmente a Deus e à Nossa Senhora, a Boa Mãe, por me proporcionarem estudar em uma instituição Católica e Marista, onde tive a oportunidade de crescer não apenas academicamente, mas também espiritualmente.

À minha família e à minha namorada, cujo apoio, motivação e afeto se revelaram essenciais nessa jornada. Não há palavras que possam expressar o meu amor, carinho e reconhecimento por vocês.

Ao meu orientador e amigo Prof. Dr. June Alisson Westarb Cruz, por todo companheirismo e apreço desde o nosso primeiro contato. Sua constante orientação e incentivo foram cruciais para o meu progresso ao longo deste percurso, desempenhando um papel fundamental em minha formação acadêmico.

À banca examinadora da minha qualificação, composta pelos eminentes Prof. Felipe Francisco Bondan Tuon, coorientador deste projeto de pesquisa, que confiou em mim o estudo de um tema tão promissor e inovador, e Prof. Dr. Alex Sandro Quadros Weymer, cujo ensinamentos desde a graduação permanecerão sempre marcados em minha memória. Agradecimento especial ao Prof. Dr. Marcos Antônio de Souza, que prontamente aceitou o convite para compor a banca.

Aos meus colegas da universidade pelo compartilhamento diário de conhecimento e experiências, contribuindo assim para a formação de um ambiente propício ao desenvolvimento intelectual e pessoal.

Esta dissertação de mestrado não apenas assinala um marco em minha jornada acadêmica, como também representa um capítulo importante em meu crescimento pessoal. Que seja apenas o início de uma contínua jornada repleta de descobertas e realizações.

"A ciência nos leva do desconhecido ao conhecido; a sabedoria nos leva do conhecido ao significado."

Santo Tomás de Aquino

RESUMO

Introdução: A resistência a antimicrobianos é um fenômeno complexo e evolutivo que ocorre quando microrganismos desenvolvem mecanismos que lhes permitem sobreviver e se multiplicar na presença de agentes antimicrobianos. Uma das bactérias mais comuns que evoluem com a resistência aos antimicrobianos é a *Clostridioides difficile*. A infecção por *C. difficile* (ICD) é uma condição de saúde comum e potencialmente grave, associada ao uso de antibióticos de amplo espectro e internações hospitalares. O metronidazol e a vancomicina são os medicamentos antimicrobianos mais comumente utilizados para o tratamento da infecção por ICD. A fidaxomicina e transplante de microbiota são opções de tratamentos alternativos, que, embora ofereçam taxas de cura mais elevadas e menor recorrência, apresentam custo-efetividade incerta devido à disponibilidade limitada e custos elevados.

Objetivo: Avaliar o uso e custos relacionados aos antimicrobianos e ao transplante de microbiota fecal no tratamento da ICD e analisar o impacto econômico através da implementação de políticas preventivas. **Métodos:** Este estudo de natureza quantitativa, utilizou dados relativos aos casos de ICD coletados pelo CDC dos EUA, abrangendo o período de 2013 a 2021. Na análise desses dados foram adotadas duas modelagens. A primeira, de natureza determinística, teve como finalidade avaliar o impacto do monitoramento e da implementação de políticas preventivas sobre o número de casos. A segunda, de caráter estocástico, permitiu a simulação de um cenário no Brasil, usando um modelo de distribuição adequado baseado no histórico de dados disponíveis. Adicionalmente, a modelagem estocástica foi empregada para prever os custos associados à ICD no Brasil, com ajustes estatísticos realizados por meio da introdução de 1.000, 5.000 e 10.000 choques aleatórios. **Resultados:** Na análise determinística, observou-se uma redução no número de casos de ICD nos EUA, com uma incidência passando de 0,15% para 0,11%, acompanhado por um coeficiente de determinação (R^2) de 0,8683. Além disso, as políticas preventivas e o monitoramento resultaram em uma significativa redução de 11,39% nos casos em locais de assistência de saúde, com um R^2 de 0,9752. Já na modelagem estocástica aplicada ao cenário brasileiro, os resultados indicaram aproximadamente 276.000 casos de ICD ($\sigma \pm 7.900$). Quando se trata das opções de tratamento, o transplante de microbiota fecal se mostrou mais custo-efetivo, não por conta do seu custo de

produção, mas sim pela redução média no tempo de tratamento que ele proporciona. No contexto financeiro, os gastos estimados com ICD somente atrelados a recorrência, com base na modelagem estocástica, totalizaram R\$ 222,8 milhões por ano. **Conclusão:** As políticas de monitoramento e de prevenção adotadas pelo CDC têm mostrado eficácia na redução do número de casos de ICD em locais de assistência de saúde. No que se refere às opções de tratamento, o transplante de microbiota fecal emerge como uma alternativa mais custo-efetiva em comparação com os antimicrobianos. No entanto, é importante ressaltar que sua implementação requer a disponibilidade de infraestrutura adequada e profissionais qualificados tanto para a produção quanto para a aplicação do tratamento.

Palavras-chave: Clostridium difficile; Sistema de Saúde Brasileiro; Custo-efetividade; Transplante de Microbiota Fecal.

ABSTRACT

Introduction: Antimicrobial resistance is a complex and evolving phenomenon that occurs when microorganisms develop mechanisms that allow them to survive and multiply in the presence of antimicrobial agents. One of the most common bacteria to evolve antimicrobial resistance is *Clostridioides difficile*. *Clostridioides difficile* infection (CDI) is a common and potentially serious health condition associated with the use of broad-spectrum antibiotics and hospitalizations. Metronidazole and vancomycin are the most used antimicrobial medications for the treatment of CDI. Fidaxomicin and fecal microbiota transplantation are alternative treatment options, which, although offering higher cure rates and lower recurrence, have uncertain cost-effectiveness due to limited availability and high costs. **Objective:** To assess the use and costs related to antimicrobials and fecal microbiota transplantation in the treatment of CDI and analyze the economic impact through the implementation of preventive policies. **Methods:** This quantitative study used data on CDI cases collected by the CDC in the United States, spanning from 2013 to 2021. Two modeling approaches were adopted for data analysis. The first, deterministic in nature, aimed to assess the impact of monitoring and the implementation of preventive policies on the number of cases. The second, stochastic in nature, allowed for a simulation of a scenario in Brazil, using an appropriate distribution model based on available historical data. Additionally, stochastic modeling was used to predict the costs associated with CDI in Brazil, with statistical adjustments made by introducing 1,000, 5,000, and 10,000 random shocks. **Results:** In the deterministic analysis, a reduction in the number of CDI cases in the United States was observed, with an incidence decreasing from 0.15% to 0.11%, accompanied by a coefficient of determination (R^2) of 0.8683. Furthermore, preventive policies and monitoring resulted in a significant 11.39% reduction in cases in healthcare settings, with an R^2 of 0.9752. In the stochastic modeling applied to the Brazilian scenario, the results indicated approximately 276,000 cases of CDI ($\sigma \pm 7,900$). Regarding treatment options, fecal microbiota transplantation proved to be more cost-effective, not due to its production cost but because of the average reduction in treatment duration it provides. In financial terms, estimated expenditures for CDI solely related to recurrence, based on stochastic modeling, totaled R\$ 222.8 million per year. **Conclusion:** The monitoring and preventive policies adopted by the CDC

have shown effectiveness in reducing the number of CDI cases in healthcare settings. Regarding treatment options, fecal microbiota transplantation emerges as a more cost-effective alternative compared to antimicrobials. However, it is important to emphasize that its implementation requires the availability of adequate infrastructure and qualified professionals for both production and application of the treatment.

Keywords: Clostridium difficile; Brazilian Health System; Cost-effectiveness; Fecal Microbiota Transplantation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Triple Aim	24
Figura 2 – Fases do processo de simulação	40

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Gastos com saúde no Brasil (R\$ 914,85 bilhões – 2022)	25
Gráfico 2 – % dos gastos com saúde no Brasil por entidade (9,23% do PIB - 2022) ..	25
Gráfico 3 – População do Brasil e dos Estados Unidos por faixa etária em %	41
Gráfico 4 – População de 65 anos ou mais por estado no Brasil	42
Gráfico 5 – Casos de C. difficile na comunidade vs. Assistência de saúde	44
Gráfico 6 – Casos em assistência de saúde por sexo, por 100 mil habitantes	45
Gráfico 7 – Casos na comunidade por faixa etária, por 100 mil habitantes	46
Gráfico 8 – Casos em assistências de saúde por faixa etária, por 100 mil habitantes	48
Gráfico 9 – Primeira recorrência por faixa etária	48
Gráfico 10 – Taxa de hospitalização da primeira recorrência por faixa etária	49
Gráfico 11 – Taxa de letalidade hospitalar por ICD recorrente	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Classificação da doença C. difficile	18
Tabela 2 – Comparação dos gastos dos governos com saúde em relação ao PIB.....	26
Tabela 3 – Representação metodológica das etapas operacionais da pesquisa.....	36
Tabela 4 – Casos totais de C. difficile nos condados monitorados pelo CDC	43
Tabela 5 – Casos por sexo de 2013 a 2021	44
Tabela 6 – Cenário de casos por ano no Brasil por sexo e faixa etária.	50
Tabela 7 – Custos dos tratamentos com base nos dias de internação em UI	51
Tabela 8 – Custos dos tratamentos com base nos dias de internação em UTI	51
Tabela 9 – Simulação de Monte Carlo para os custos das opções de tratamento para ICD	52
Tabela 10 – Custos prováveis para Unidades de Internação e Unidades de Tratamento Intensivo	52
Tabela 11 – Indicadores de recorrência, com gastos associados aos números de casos	53

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

ATM	Antimicrobianos
BGP	Bacilos Gram-positivos
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DOT	<i>Days of therapy</i> /dias de terapia
EIP	<i>Emerging Infections Program</i> /Programa de Infecções Emergentes
EUA	Estados Unidos da América
HAI	Healthcare-associated Infections
HSMC	Hospital São Marcelino Champagnat
HUC	Hospital Universitário Cajuru
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICD	Infecção por <i>Clostridioides difficile</i> /Infecção por <i>Clostridium difficile</i>
IHI	<i>Institute for Healthcare Improvement</i>
MMR	Microrganismos multirresistentes
NHSN	<i>National Healthcare Safety Network</i>
OPAT	Terapia Antimicrobiana Parenteral Ambulatorial
PD	Patients-day/pacientes-dia
PIB	Produto Interno Bruto
SIGTAP	Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS
SMC	Simulações de Monte Carlo
SS	Saúde Suplementar
SUS	Sistema Único de Saúde
TABNET	Tabulador do DataSUS com base de dados do Sistema Único de Saúde
TMF	Transplante de Microbiota Fecal
USD	Dólar Americano

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	16
1.1.	PROBLEMA DE PESQUISA	17
1.2.	OBJETIVO GERAL	17
1.3.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
1.4.	JUSTIFICATIVA.....	18
2.	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA E PRÁTICA	21
2.1.	TEORIA GERAL DE CUSTOS	21
2.2	RELAÇÃO CUSTO-EFETIVIDADE NA SAÚDE.....	22
2.3	SISTEMA DE SAÚDE BRASILEIRO.....	24
2.4	<i>CLOSTRIDIODES DIFFICILE</i>	27
2.4.1	Epidemiologia.....	27
2.4.2	Fatores de Risco	28
2.4.3	Patogênese	29
2.4.4	Manifestação Clínica.....	29
2.4.5	Diagnóstico.....	30
2.4.6	Tratamento.....	32
2.4.7	Prevenção	33
2.5	TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL.....	34
2.6.	<i>CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC)</i>	35
3.	MÉTODOS.....	36
3.6.	DESENHO DO ESTUDO	37
3.7.	MEDIDAS E DESFECHOS	38
3.8.	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	40
4.	RESULTADOS	41
5.	DISCUSSÃO	53
6.	CONCLUSÕES.....	57
	REFERÊNCIAS	58
	ANEXO A – TABELAS DE OPÇÕES DE TRATAMENTO PARA C. DIFFICILE	63
	ANEXO B – AUTORIZAÇÃO DO COMITÊ CIENTÍFICO DO HOSPITAL CAJURU	64
	ANEXO C – AUTORIZAÇÃO DO COMITÊ CIENTÍFICO DO HOSPITAL SÃO	
	MARCELINO CHAMPAGNAT	65

1. INTRODUÇÃO

Os antimicrobianos (ATM) são uma das ferramentas mais poderosas para combater infecções com risco de vida. Sua descoberta transformou a saúde humana e animal. Porém, a capacidade dos microrganismos de se multiplicarem mesmo quando expostos a uma substância designada a impedir seu crescimento, é um dos maiores desafios globais da saúde pública dos tempos modernos. A escassez de novos medicamentos e o uso imprudente de antimicrobianos por parte da população, seja devido à prescrição excessiva por médicos ou ao consumo irracional, têm contribuído para um aumento acelerado na evolução e disseminação dos microrganismos (LAXMINARAYAN, 2013; FAIR, 2014).

As infecções causadas por microrganismos multirresistentes (MMR) são altamente prevalentes em ambientes hospitalares. Essas infecções estão associadas a maiores índices de morbidade e mortalidade, além de gerarem custos financeiros consideráveis (GISKE et al., 2008).

A resistência antimicrobiana é uma ameaça urgente à saúde pública global. Estima-se que cerca de 1,27 milhões de mortes em todo mundo em 2019 foram associadas a infecções por MMR (CHRISTOPHER, 2022). O *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) estima que a cada ano, MMR estão associados a aproximadamente 2.878.700 infecções e 35.900 mortes nos Estados Unidos (CDC, 2019). Na União Europeia, cerca de 25.000 pacientes morrem a cada ano de infecções causadas por MMR e os custos associados são estimados em cerca de 1,5 bilhão de euros por ano (ECDC/EMEA, 2009).

Considerando um cenário de negligência e ausência de novos medicamentos, um estudo preditivo estima que haverá aproximadamente 300 milhões de óbitos atribuídos aos MMR até 2050, uma média de mortalidade de 10 milhões/ano, o que deverá ultrapassar óbitos por câncer previsto em 8,2 milhões/ano. Na América Latina, a estimativa é de 322 mil óbitos/ano. A estimativa de gastos global é de 60 a 100 trilhões de dólares até 2050 caso não se aborde a resistência aos medicamentos antimicrobianos (O'NEILL, 2014).

Dentre as bactérias que possuem resistências a ATM, a *Clostridioides Difficile* ou *Clostridium difficile* (*C. difficile*) é a que mais comumente ocasiona diarreia de

causa infecciosa nos pacientes hospitalizados de países desenvolvidos, podendo levar a morbidade e mortalidade substanciais (KATZ, 2018). As infecções por *C. difficile* ocorrem mais frequentemente em pessoas que fizeram uso de antimicrobianos para o tratamento de outras condições clínicas. Em 2017, nos Estados Unidos, foram registrados 223.900 casos e 12.800 mortes por *C. difficile* em pacientes hospitalizados (CDC, 2019).

1.1. PROBLEMA DE PESQUISA

Dada a relevância da *infecção por Clostridioides difficile* (ICD) e do impacto econômico que é capaz de gerar, o objetivo deste estudo é identificar e descrever os fenômenos relacionados à relação custo-efetividade, buscando enquadrá-los em uma teoria específica. Ao realizar uma revisão da literatura e adotar uma abordagem metodológica apropriada, o projeto destaca o seguinte problema de pesquisa:

Qual é a relação custo-efetividade das diferentes abordagens de diagnóstico, tratamento e prevenção da infecção por Clostridioides difficile?

1.2. OBJETIVO GERAL

Avaliar os custos relacionados ao uso dos ATM e transplante de microbiota fecal no tratamento da ICD e analisar o impacto econômico através da implementação de políticas preventivas.

1.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Os objetivos específicos, que subsidiam o objetivo geral deste projeto de pesquisa, são os seguintes:

- a. Identificar e analisar os principais dados assistenciais da ICD de 2013 a 2021.

- b. Analisar os custos relacionados ao uso dos ATM utilizados no tratamento da ICD;
- c. Analisar os custos relacionados ao uso do transplante de microbiota fecal no tratamento da ICD;
- d. Comparar a relação custo-efetividade entre os tratamentos;
- e. Analisar o impacto econômico das políticas preventivas em relação ao giro de leitos e à taxa de ocupação hospitalar.

1.4. JUSTIFICATIVA

O presente projeto de pesquisa oferece uma contribuição teórica e prática para a área de gestão de saúde pública e privada e gestão hospitalar.

Sobre a bactéria *C. difficile* no Brasil, pouco se tem conhecimento sobre a o número de casos, quais as principais cepas circulantes e os custos que podem estar associados a falta de controle da doença. Há uma preocupação da infecção ser subnotificada nas bases de dados do DataSUS.

No CID-10 (Classificação Internacional de Doenças, 10ª Edição) a infecção por *C. difficile* está localizada no capítulo 1 – Algumas doenças infecciosas e parasitárias – com o código A047 – Enterocolite devido a *Clostridium difficile*.

No sistema de gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais do SUS (SIGTAP), a ICD encontra-se sob o código de procedimentos 03.03.01.006-1 – Tratamento de doenças infecciosas intestinais. Ao acessar o TABNET para busca dos dados secundários, observa-se que a ICD é registrada junto a outras 58 doenças, conforme evidenciado na tabela 1 abaixo:

Tabela 1. Classificação da doença *C. difficile*

Grupo: 03 – Procedimentos Clínicos	
Subgrupo: 03 – Tratamentos Clínicos	
Forma de Organização: 01 – Tratamentos de doenças Infecciosas e Parasitárias	
Procedimento: 03.03.01.006-1 – Tratamento de Doenças Infecciosas Intestinais	
Código	Nome
A000	Cólera devida a <i>Vibrio Cholerae</i> 01, biótipo <i>Cholerae</i>

A001	Cólera devida a <i>Vibrio Cholerae</i> 01, biótipo El Tor
A009	Cólera não especificada
A010	Febre tifóide
A011	Febre paratifóide A
A012	Febre paratifóide B
A013	Febre paratifóide C
A014	Febre paratifóide não especificada
A020	Enterite por salmonela
A021	Septicemia por salmonela
A022	Infecções localizadas por salmonela
A028	Outras infecções especificadas por salmonela
A029	Infecção não especificada por salmonela
A030	Shigelose devida a <i>Shigella Dysenteriae</i>
A031	Shigelose devida a <i>Shigella Flexneri</i>
A032	Shigelose devida a <i>Shigella Boydii</i>
A033	Shigelose devida a <i>Shigella Sonnei</i>
A038	Outras shigeloses
A039	Shigelose não especificada
A040	Infecção por <i>Escherichia Coli</i> enteropatogênica
A041	Infecção por <i>Escherichia Coli</i> enterotoxigênica
A042	Infecção por <i>Escherichia Coli</i> enteroinvasiva
A043	Infecção por <i>Escherichia Coli</i> enterohemorrágica
A044	Outras infecções intestinais por <i>Escherichia coli</i>
A045	Enterite por <i>Campylobacter</i>
A046	Enterite devida a <i>Yersinia enterocolítica</i>
A047	Enterocolite devida a <i>Clostridium Difficile</i>
A048	Outras infecções bacterianas intestinais especificadas
A049	Infecção intestinal bacteriana não especificada
A050	Intoxicação alimentar estafilocócica
A051	Botulismo
A052	Intoxicação alimentar devida a <i>Clostridium Perfringens</i> [<i>Clostridium Welchii</i>]
A053	Intoxicação alimentar devida a <i>Vibrio Parahemolyticus</i>
A054	Intoxicação alimentar devida a <i>Bacillus Cereus</i>
A058	Outras intoxicações alimentares bacterianas especificadas
A059	Intoxicação alimentar bacteriana não especificada
A060	Disenteria amebiana aguda
A061	Amebíase intestinal crônica
A062	Colite amebiana não-disentérica
A063	Ameboma intestinal
A064	Abscesso amebiano do fígado
A065	Abscesso amebiano do pulmão

A066	Abscesso amebiano do cérebro
A067	Amebíase cutânea
A068	Infecção amebiana de outras localizações
A069	Amebíase não especificada
A070	Balantidíase
A071	Giardíase [lamblíase]
A072	Criptosporidiose
A073	Isosporíase
A078	Outras doenças intestinais especificadas por protozoários
A079	Doença intestinal não especificada por protozoários
A080	Enterite por rotavírus
A081	Gastroenteropatia aguda pelo agente de Norwalk
A082	Enterite por adenovírus
A083	Outras enterites virais
A084	Infecção intestinal devida a vírus não especificado
A085	Outras infecções intestinais especificadas
A09	Diarréia e gastroenterite de origem infecciosa presumível

Fonte: adaptado de SIGTAP, 2023.

Com base neste princípio, torna-se essencial conduzir pesquisas que abordem a realidade da ICD no Brasil, relacionando-as com estudos internacionais que evidenciam a gravidade da infecção, além de investigar eventuais lacunas no sistema de saúde brasileiro.

A resistência antimicrobiana é uma ameaça urgente à saúde pública global. Estima-se que cerca de 1,27 milhões de mortes em todo mundo em 2019 foram associadas a infecções por MMR (CHRISTOPHER, 2022). O *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) estima que a cada ano, MMR estão associados a aproximadamente 2.878.700 infecções e 35.900 mortes nos Estados Unidos (CDC, 2019). Na União Europeia, cerca de 25.000 pacientes morrem a cada ano de infecções causadas por MMR e os custos associados são estimados em cerca de 1,5 bilhão de euros por ano (ECDC/EMA, 2009).

O transplante de microbiota fecal (TMF) é uma modalidade terapêutica em que fezes provenientes de um doador saudável são transferidas para uma pessoa doente, com o objetivo de tratar uma determinada doença (SURAWICZ, 2013). Esse procedimento foi realizado pela primeira vez em 1958 e, em 1983, foi publicado o

primeiro relato sobre o seu uso em pacientes com infecção por *C. difficile*. Deste então, o TMF tem sido reconhecido como um tratamento seguro e eficaz para infecções por *C. difficile* (LEFFLER, 2015; CZEPIEL, 2019).

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA E PRÁTICA

Nesta seção são apresentados as teorias e conceitos que fundamentam a proposta do estudo da pesquisa. A fundamentação teórico-empírica está estruturada em seções específicas que orientam o leitor a compreender o problema e os objetivos da pesquisa, contextualizando dessa forma: a bactéria *C. difficile*, o transplante de Microbiota Fecal, o Sistema Único de Saúde (SUS) e a relação custo-efetividade na saúde.

2.1. TEORIA GERAL DE CUSTOS

A teoria geral dos custos é um conjunto de conhecimentos que busca fornecer uma estrutura sistemática e confiável para explicar e interpretar os fenômenos relacionados aos componentes financeiros que compõem o custo de produtos, bens ou serviços. Essa teoria estabelece princípios e conceitos fundamentais que auxiliam na compreensão das diferentes impulsões econômicas que impactam os custos de produção, incluindo fatores como mão de obra, materiais, depreciação de ativos, entre outros. Ao fornecer uma base sólida de análise, a teoria dos custos permite às empresas tomar decisões informadas sobre alocação de recursos, determinação de preços e busca pela eficiência na produção, contribuindo para o sucesso e a sustentabilidade dos negócios (OLIVEIRA, 2008; MARTINS, 2010).

O estudo das categorias precisa estar esclarecido a fim de gerar e alocar as informações corretas para a gestão e contabilidade de custos.

Gasto – dispêndio financeiro necessário para adquirir bens e serviços, representando um sacrifício econômico que envolve a entrega de recursos. É um conceito amplo que abrange todas as despesas relacionadas à compra de matérias-

primas, mão de obra, honorários, investimentos em ativos, entre outros. O gasto ocorre quando a propriedade do bem ou serviço é transferida para a empresa e é reconhecido contabilmente como uma dívida ou redução de ativos (MARTINS, 2010).

Desembolso – representa a saída de recursos financeiros para aquisição de um bem ou serviço. Vale ressaltar que a saída do recurso financeiro pode antecipar-se a entrada do bem ou serviço (MARTINS, 2010).

Investimento – refere-se à destinação de recursos financeiros para a aquisição de ativos. A alocação de recursos é considerada um investimento, pois envolve a utilização de recursos com o objetivo de obter benefícios, seja através de lucros imediatos ou futuros (MARTINS, 2010).

Custo – medido pelo valor corrente dos recursos econômicos na obtenção de bens e serviços para as operações. O impacto dos custos nos lucros é avaliado ao longo do tempo, levando em consideração fatores como vendas, receitas e despesas adicionais.(HENDRICKSEN, 1999).

Despesa – definida como sacrifício patrimonial para manutenção das atividades da empresa; geralmente, com objetivo de obtenção de uma receita. Este conceito é abrangente, pois contempla as despesas diretamente ligadas à auferição de receita, como também àquelas relacionadas ao período, que não representam, necessariamente, um esforço para a geração de uma receita (MARTINS, 2010).

Perda – representa o consumo involuntário, decorrentes de situações excepcionais e anormais, como roubo, incêndio fraudes e corrupções. (HOOG, 2019).

Desperdício – refere-se aos gastos de ativos ou à geração de despesas que ocorrem de forma ineficiente, sem agregar valor. Isso pode incluir situações como o uso inadequado de matérias-primas e máquinas, bem como a realização de um trabalho que poderia ser concluído em menos tempo, resultando em um desperdício de recursos (HOOG, 2019).

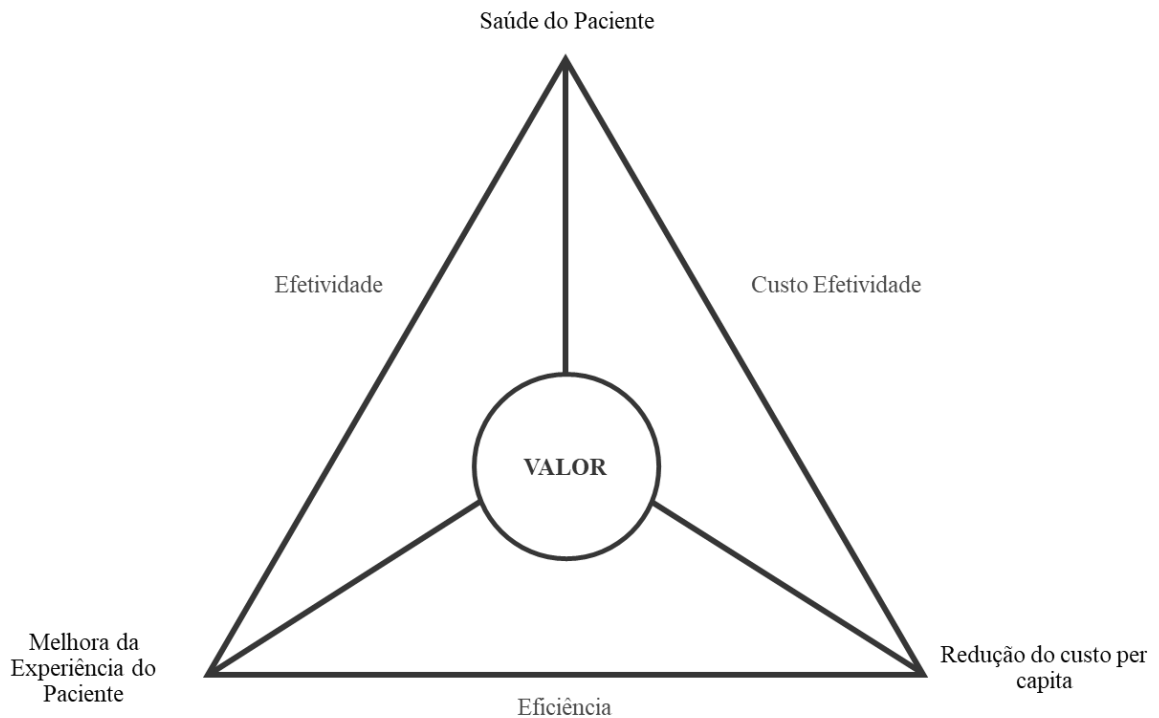
2.2 RELAÇÃO CUSTO-EFETIVIDADE NA SAÚDE

A medida de custos per capita continua sendo um desafio significativo no campo da saúde. Esse desafio implica a necessidade de capturar todos os gastos relevantes, indexá-los de forma apropriada às condições do mercado local e ter a capacidade de medir os custos reais em um sistema de atendimento cujos métodos atuais de precificação e descontos são opacos. Além disso, as medidas de saúde populacional exigiriam a implementação de algum tipo de registro ou amostragem para populações definidas, sendo aceleradas pela ampla adoção de sistemas eletrônicos de registro de saúde (SMITH, 2019; JOHNSON, 2020).

As análises de desempenho, porém, estão em crescente. Alguns conceitos, métodos e filosofias surgiram nos últimos anos, como o caso do Triple Aim, ou objetivo triplo, criado pelo *Institute for Healthcare Improvement* (IHI). Este método visa alcançar três objetivos fundamentais: aprimorar a experiência individual do paciente, melhorar a saúde do paciente e reduzir os custos per capita dos atendimentos. Esses objetivos são amplamente discutidos na literatura científica como pilares essenciais para o avanço e aprimoramento dos sistemas de saúde (BEWRICK, 2008).

A figura 1 demonstra o triplo objetivo de forma interdependente, ou seja, qualquer perseguição para mudança de um determinado objetivo acaba por afetar os outros, seja de forma negativa ou positivamente. A melhoria da saúde das populações requer uma abordagem abrangente que envolva ações preventivas, promoção da saúde e gestão de doenças crônicas. Isso implica no desenvolvimento de políticas de saúde baseadas em evidências, programas de rastreamento e detecção precoce de doenças, além do estabelecimento de estratégias de intervenção eficazes para reduzir fatores de risco e melhorar os resultados de saúde da população (RILEY, 2012).

Figura 1. Triple Aim



Fonte: adaptado de IHI, 2023.

2.3 SISTEMA DE SAÚDE BRASILEIRO

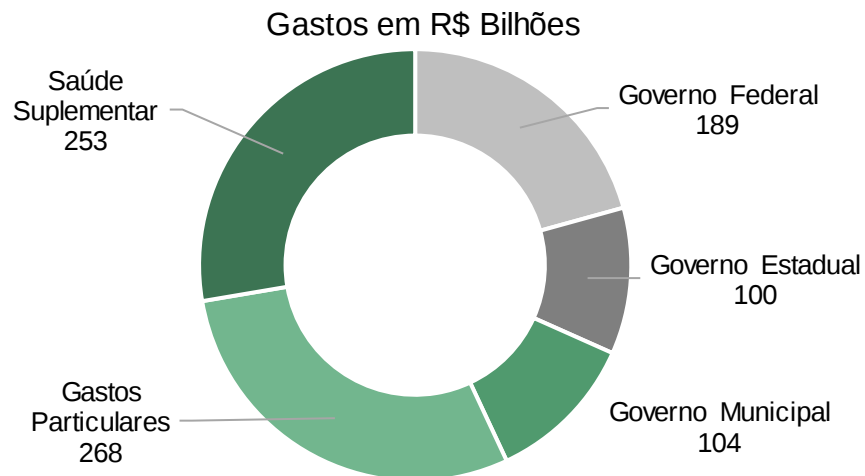
O Sistema saúde brasileiro é um dos maiores e mais complexos sistemas de saúde pública do mundo, garantindo acesso integral, universal e gratuito para toda a população do Brasil, o qual congrega aspectos e fatores econômicos, sociais e políticos, combinando elementos do mercado e do poder público. A atenção integral à saúde, e não somente aos cuidados assistenciais, passou a ser um direito de todos os brasileiros, com foco na saúde com qualidade de vida, visando a prevenção e a promoção da saúde (BRASIL, 2023)

Dentre os inúmeros desafios para o atingimento desse ousado objetivo pode-se destacar as dimensões continentais do Brasil, que tem um território com mais de 8,5 milhões de quilômetros quadrados e uma população de cerca de 215 milhões de pessoas (IBGE, 2023), além de ser marcado por profundas desigualdades sociais, e de desenvolvimento entre as diferentes regiões do país.

Em 2022, as despesas com saúde no Brasil foram estimadas em aproximadamente USD 182,97 bilhões, equivalente 9,23% do PIB brasileiro, que em

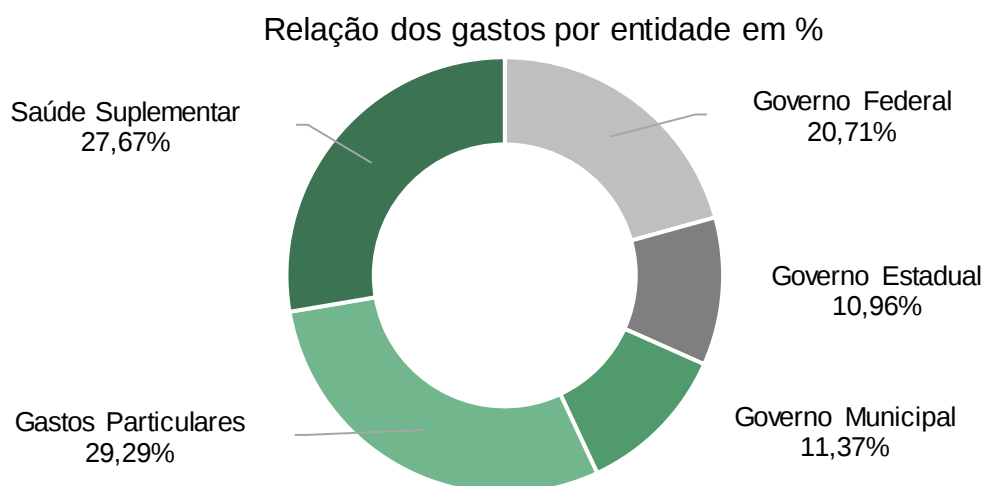
2022 foi USD 1,92 trilhões. Os gastos públicos representam 43,03%, os gastos privados representam 56,97% (ANAHP, 2023), é possível analisar os gastos no Brasil, conforme o gráfico 1.

Gráfico 1. Gastos com saúde no Brasil por entidade (R\$ 914,85 bilhões - 2022)



Fonte: adaptado de ANAHP, 2023.

Gráfico 2. % dos gastos com saúde no Brasil por entidade (9,23 do PIB - 2022)



Fonte: adaptado de ANAHP, 2023.

Governos de países desenvolvidos como Estados Unidos, Japão, Alemanha, França e Canadá arcam com maiores despesas com saúde em relação ao Brasil. Na

tabela abaixo é possível comparar o percentual do PIB gasto com saúde e o percentual que o governo assumiu em relação ao total gasto do PIB, em 2020. (WORLD BANK, 2023).

Tabela 2. Comparação dos gastos dos governos com saúde em relação ao PIB, 2020.

País	Gastos com Saúde	2020
Estados Unidos	Gastos com saúde (% do PIB)	18,82%
Estados Unidos	Gastos do governo (% do PIB)	10,68%
Estados Unidos	Gastos do Governo com Saúde (%)	56,77%
Japão	Gastos com saúde (% do PIB)	10,90%
Japão	Gastos do governo (% do PIB)	9,19%
Japão	Gastos do Governo com Saúde (%)	84,24%
Alemanha	Gastos com saúde (% do PIB)	12,82%
Alemanha	Gastos do governo (% do PIB)	10,06%
Alemanha	Gastos do Governo com Saúde (%)	78,44%
França	Gastos com saúde (% do PIB)	12,21%
França	Gastos do governo (% do PIB)	9,36%
França	Gastos do Governo com Saúde (%)	76,72%
Brasil	Gastos com saúde (% do PIB)	10,31%
Brasil	Gastos do governo (% do PIB)	4,62%
Brasil	Gastos do Governo com Saúde (%)	44,75%
Canadá	Gastos com saúde (% do PIB)	12,94%
Canadá	Gastos do governo (% do PIB)	9,70%
Canadá	Gastos do Governo com Saúde (%)	74,97%

Fonte: Adaptado de World Bank, 2023.

Os gastos em saúde estão aumentando devido ao envelhecimento da população. Em 2020, cerca de 9,83% da população brasileira possuía 65 anos ou mais. No entanto, as projeções indicam que essa proporção aumentará para 13,54% em 2030, 17,41% em 2040, 21,87% em 2050 e 25,49% em 2060. Esse crescimento demográfico representa um desafio para o sistema de saúde, já que os idosos geralmente demandam mais recursos e cuidados médicos (IBGE, 2023).

Atualmente, cerca de 77% da população brasileira depende integralmente do Sistema Único de Saúde (SUS), o componente público do sistema de saúde do país (PAIM, 2013). A rede do SUS é extensa e compreende tanto a prestação de serviços

quanto a implementação de ações de saúde. Engloba a atenção primária, média e alta complexidades, serviços de urgência e emergência, atendimento hospitalar, assim como a execução de atividades relacionadas às vigilâncias epidemiológica, sanitária e ambiental, além da assistência farmacêutica. A organização do SUS é regional e hierarquizada, com níveis de serviços crescentes, conforme a complexidade, circunscritos a uma determinada área geográfica, planejados a partir de critérios epidemiológicos e com definição e conhecimento da população atendida (BRASIL, 2023).

Em contrapartida, aproximadamente 23% da população tem acesso aos serviços de saúde por meio da saúde suplementar, um serviço de caráter privado que está intimamente ligado à prestação de cuidados de saúde através de contratos com operadoras de planos de saúde. Esses planos são distribuídos por tipo de contratos individuais ou familiares, empresariais e coletivos (ANS, 2023).

A saúde brasileira conta com uma estrutura de 40.810 unidades básicas de saúde, 1.471 unidades de pronto atendimento, 5.737 hospitais gerais e 1.007 hospitais especializados. Em quantidade de leitos, existe um total de 373.648, considerando leitos clínicos, cirúrgicos, pediátricos e obstétricos. Destes 262.865 disponíveis para atendimento SUS, 110.783 estão disponíveis somente para atendimentos da saúde suplementar e particulares (CNES, 2023; CNES, 2023).

2.4 CLOSTRIDIODES DIFFICILE

2.4.1 Epidemiologia

O *C. difficile* é um bacilo anaeróbico gram-positivo, formador de esporos e produtor de toxinas. Sua principal forma de transmissão é por via fecal-oral (CZEPIEL, 2019). Embora tenha sido inicialmente considerado um organismo comensal, o *C. difficile* emergiu como um importante patógeno entérico com distribuição global (LEFFLER, 2015). Sua presença foi inicialmente observada na composição bacteriana intestinal de recém-nascidos em 1935 e, posteriormente, na década de 1970, foi

identificado como agente responsável pela colite pseudomembranosa associada ao uso de antibióticos (SCHAFFLER, 2018).

Estima-se que aproximadamente 5% dos adultos são colonizados por *C. difficile*, sendo mais comum em pacientes hospitalizados e residentes em instituições de longa permanência (CZEPIEL, 2019). A incidência mundial de infecção por *C. difficile* tem aumentado desde 2000 (SURAWICZ, 2013; SCHAFFLER, 2018). Tornou-se a infecção associada à assistência médica mais comum, desencadeando cerca de 500.000 casos e 29.000 mortes anualmente nos Estados Unidos. Maior incidência tem sido descrita em pessoas com 65 anos de idade ou mais, mulheres e indivíduos de etnia branca (LESSA, 2015; MCDONALD, 2018; SCHAFFLER, 2018).

Embora a maioria dos casos esteja ligada à exposição à saúde, estudos recentes sugerem que a incidência de *C. difficile* adquirida na comunidade está crescendo e pode ter atingido recentemente até 30% de todos os casos (CZEPIEL, 2019).

Além dos efeitos na saúde, a infecção por *C. difficile* também tem um impacto econômico significativo nos custos hospitalares, causando um aumento anual de aproximadamente US\$ 1,5 bilhão nos Estados Unidos e US\$ 3 bilhões na União Europeia (LEFFLER, 2015; SCHAFFLER, 2018).

2.4.2 Fatores de Risco

O uso de antibióticos é o principal fator de risco para infecção por *C. difficile*, sendo penicilinas, cefalosporinas, clindamicina e fluoroquinolonas os mais frequentemente associados (SCHAFFLER, 2018). A terapia antimicrobiana suprime a microbiota intestinal normal, proporcionando um ambiente propício para o crescimento do patógeno (MCDONALD, 2018). O risco de infecção é significativamente maior durante o uso e até quatro semanas após seu término, sendo três vezes maior nos dois meses subsequentes (CZEPIEL, 2019). Além disso, sabe-se que a exposição cumulativa de qualquer tipo de antibiótico aumenta o risco de desenvolver a infecção por *C. difficile*. (SCHAFFLER, 2018).

Em hospitais e instituições de longa permanência, além do uso frequente de antibióticos, a contaminação ambiental é considerada um importante fator de risco (LEFFLER, 2015). A presença de *C. difficile* em superfícies, dispositivos médicos e o contato com profissionais de saúde ou outros indivíduos infectados aumentam a exposição ao patógeno (SCHAFFLER, 2018).

O risco de infecção por *C. difficile* e sua gravidade tendem a aumentar com a idade. Indivíduos com 65 anos ou mais têm um risco aumentado de 5 a 10 vezes. No entanto, é importante ressaltar que uma proporção significativa de casos de infecção ocorre em jovens (LEFFLER, 2015; CZEPIEL, 2019)

Outros fatores de risco bem definidos incluem doença inflamatória intestinal, cirurgias gastrointestinais, comprometimento imunológico devido a neoplasias malignas, transplantes, doenças renais crônicas ou uso de imunossupressores. (CZEPIEL, 2019).

2.4.3 Patogênese

A infecção pelo *C. difficile* é predominantemente adquirida por meio da transmissão de seus esporos, os quais possuem resistência ao calor, ao ácido e aos antibióticos. Esses esporos são amplamente encontrados em ambientes de saúde e estão presentes em níveis baixos no ambiente e nos alimentos, permitindo tanto a transmissão nosocomial quanto comunitária. Quando ocorre um desequilíbrio na microbiota intestinal, o *C. difficile* passa a predominar e colonizar o cólon, liberando toxinas (toxina A e toxina B) que causam colite em indivíduos susceptíveis. No entanto, é importante destacar que nem todas as pessoas colonizadas tornam-se sintomáticas (CZEPIEL, 2019; LEFFLER, 2015).

2.4.4 Manifestação Clínica

As manifestações clínicas da infecção por *C. difficile* variam consideravelmente, abrangendo desde uma forma assintomática até a ocorrência de colite fulminante. A maioria dos pacientes apresenta diarreia leve, que geralmente se resolve espontaneamente após suspensão do antibiótico. Nos casos mais graves, os sintomas podem ser potencialmente fatais, incluindo desidratação significativa, distensão abdominal, hipoalbuminemia com edema periférico e choque circulatório. Além disso, complicações graves podem surgir, como megacólon tóxico, perfuração do cólon, paralisia intestinal, insuficiência renal, síndrome da resposta inflamatória sistêmica, septicemia e óbito (CZEPIEL, 2019).

2.4.5 Diagnóstico

Recomenda-se investigar a presença de infecção por *C. difficile* em pacientes que manifestam diarreia recente sem causa aparente, com pelo menos 3 episódios de fezes não formadas em um período de 24 horas (KELLY, 2021). Além da ocorrência de diarreia, o diagnóstico da infecção por *C. difficile* requer um exame de fezes revelando a presença de *C. difficile* toxigênico ou suas toxinas, ou ainda a identificação de achados colonoscópicos ou histopatológicos característicos de colite pseudomembranosa (BAGDASARIAN, 2015).

Os exames considerados padrão-ouro para identificar o *C. difficile* toxigênico nas fezes são a cultura toxigênica (TC) e o ensaio de citotoxicidade celular (CTA), os quais possuem alta sensibilidade. Contudo, esses métodos são demorados, requerem equipamentos especializados e profissionais habilitados, sendo utilizados principalmente em ambientes de pesquisa (BAGDASARIAN, 2015; KELLY, 2021). Atualmente, na prática clínica, os métodos mais utilizados são os ensaios imunoenzimáticos e os testes baseados em DNA (CANÇADO, 2017).

A detecção das toxinas A/B nas fezes por meio do ensaio imunoenzimático (EIA) é um método altamente específico, de baixo custo e de fácil aplicação, com tempo de resposta rápido (cerca de 1 a 2 horas). No entanto, sua sensibilidade pode ser afetada pelo manuseio da amostra (KELLY, 2021; CZEPIEL, 2019).

A detecção da glutamato desidrogenase (GDH), geralmente realizada por EIA, é um método facilmente aplicável, com tempo de resposta rápido, porém não consegue distinguir se a cepa é toxigênica ou não toxigênica (BAGDASARIAN, 2015; CZEPIEL, 2019). A GDH é uma enzima produzida pelo *C. difficile* em quantidades relativamente grandes em comparação com as toxinas A e B. Embora seja altamente sensível, não é tão específica para infecção por *C. difficile* pois é produzida tanto por cepas toxigênicas quanto não toxigênicas. Por essa razão, devido ao seu alto valor preditivo negativo, tem sido utilizada como teste de triagem nos algoritmos de diagnóstico. Se o resultado for negativo, nenhum teste adicional é realizado; se o resultado for positivo é necessário confirmar se a cepa é toxigênica por meio de outros exames, como a detecção de toxinas A/B por EIA ou NAAT (KELLY, 2021; SURAWICZ, 2013).

O teste de amplificação de ácido nucleico (NAAT), utilizando o método de PCR (reação em cadeia da polimerase) ou LAMP (amplificação isotérmica mediada por loop), detecta a presença do gene que codifica a toxina, confirmando a presença de uma cepa toxigênica, mas não indicando necessariamente que essa cepa está produzindo alguma toxina no momento (KELLY, 2021; CZEPIEL, 2019). Esse teste possui alta sensibilidade e especificidade, sendo amplamente utilizado em países desenvolvidos. Entretanto, o custo elevado e a necessidade de profissionais qualificados para realização são desafios para a sua adoção em larga escala (CANÇADO, 2017).

Idealmente, é recomendado combinar dois testes para estabelecer o diagnóstico de infecção por *C. difficile*. O primeiro deve possuir alta sensibilidade (detecção de GDH ou NAAT) e o segundo deve ser altamente específico (detecção de toxinas A/B por EIA). Se ambos os testes forem positivos, o diagnóstico de infecção por *C. difficile* pode ser feito de forma confiável. Se o primeiro teste for negativo, o diagnóstico é improvável. Caso o primeiro teste seja positivo e o segundo negativo, deve-se considerar a possibilidade de colonização, infecção com níveis de toxina abaixo dos limites de detecção ou um resultado falso-negativo no segundo teste (CZEPIEL, 2019; KELLY, 2021).

2.4.6 Tratamento

O tratamento da infecção por *C. difficile* deve ser reservado a pacientes que apresentem sintomas clínicos da doença, não sendo recomendado tratar pacientes assintomáticos portadores da toxina (CZEPIEL, 2019). Além disso, as diretrizes indicam que o tratamento deve ser baseado na gravidade da doença e no risco de recorrência ou complicações (BAGDASARIAN, 2015).

Desde a década de 1970, o metronidazol e a vancomicina têm sido considerados os principais tratamentos para a infecção por *C. difficile*. Ambos são considerados equivalentes para casos leves a moderados, mas a vancomicina demonstrou eficácia maior para infecções graves (LEFFLER, 2015). Embora o metronidazol seja frequentemente preferido para casos leves a moderados devido à sua eficácia semelhante na maioria dos pacientes, o seu custo mais baixo é um fator adicional na escolha dessa medicação (SURAWICZ, 2017). No entanto, nas últimas décadas, observou-se um aumento no uso da vancomicina devido à maior taxa de falha de tratamento com metronidazol em pacientes portadores da cepa BI/NAP1/027, aos efeitos colaterais atribuídos ao uso do metronidazol e ao declínio do custo da vancomicina (LEFFLER, 2015).

A fidaxomicina foi aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) em 2011 como uma nova opção de tratamento para a infecção por *C. difficile*. Ela demonstrou eficácia comparável à vancomicina, e, em alguns grupos, maior capacidade de reduzir a recorrência da infecção. No entanto, é importante destacar que não foi observada uma redução do risco de recorrência em pacientes com a cepa BI/NAP1/027. Deste 2017, a fidaxomicina tem sido considerada uma pedra angular no tratamento da infecção por *C. difficile*, juntamente com a vancomicina, mas seu uso é limitado devido ao alto custo (LEFFLER, 2015; CZEPIEL 2019). No entanto, análises de custo-efetividade demonstram que, apesar do custo inicial mais elevado da fidaxomicina, os menores custos de recorrência compensam essa diferença, resultando em uma quase equivalência com a vancomicina em termos de efetividade econômica (KELLY, 2021).

De acordo com as diretrizes atuais, o tratamento de um episódio inicial não grave de infecção por *C. difficile* pode ser realizado com vancomicina (via oral, 125mg

quatro vezes ao dia, de 10 a 14 dias), fidaxomicina (via oral, 200mg duas vezes ao dia, por 10 dias) ou, em pacientes de baixo risco, metronidazol (via oral, 500mg três vezes ao dia, de 10 a 14 dias). Para casos de infecção grave, as recomendações indicam o uso de vancomicina (via oral, 125mg quatro vezes ao dia, de 10 a 14 dias) ou a fidaxomicina (via oral, 200mg duas vezes ao dia, por 10 dias). Nos casos de infecção fulminante, combinação de vancomicina (via oral, 500mg a cada 6 horas diariamente durante as primeiras 48-72 horas) com metronidazol (intravenoso, 500mg a cada 8 horas) pode ser considerada como opção terapêutica (KELLY, 2021).

2.4.7 Prevenção

A criação de um protocolo dirigido aos enfermeiros é o primeiro passo para prevenir que haja manifestação da ICD. O paciente com diarreia suspeita da infecção deve ser isolado enquanto o diagnóstico da causa está em andamento. É necessário também garantir avaliação rápida, o isolamento deve ser direcionado para quartos individuais com banheiros exclusivos, caso não tenha disponibilidade alojar em quartos, alocar o paciente em quartos onde existam pacientes com ICD confirmada. Paciente com ICD confirmada, manter as precauções de contato pelo menos 48 horas subsequentes a resolução da diarreia, preferencialmente até a duração da hospitalização. Seguir práticas de higienizar as mãos, utilizar equipamentos dedicados ao cuidado dos pacientes (ex. manguitos de pressão arterial, estetoscópios), implementar banho diário com água e sabão. Ao transferir pacientes, notificar as enfermarias ou instalações de recebimento sobre o status da ICD. (SIEGEL, 2017; BANACH, 2018).

Realizar limpeza a partir de protocolos e listas de verificação diária e terminal para áreas e equipamentos de atendimento. Realizar a limpeza com agente esporocida *C. difficile* com substâncias como Peróxido de Hidrogênio, Ácido Paracético, Ácido Caprílico e Hipoclorito de Sódio (EPA, 2023).

2.5 TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL

O transplante de microbiota fecal (TMF) é uma modalidade terapêutica em que fezes provenientes de um doador saudável são transferidas para uma pessoa doente, com o objetivo de tratar uma determinada doença (SURAWICZ, 2013). Esse procedimento foi realizado pela primeira vez em 1958 e, em 1983, foi publicado o primeiro relato sobre o seu uso em pacientes com infecção por *C. difficile*. Deste então, o TMF tem sido reconhecido como um tratamento seguro e eficaz para infecções por *C. difficile* (LEFFLER, 2015; CZEPIEL, 2019).

Diversos relatos de casos, estudos retrospectivos e ensaios clínicos randomizados têm demonstrado consistentemente o benefício do TMF em pacientes com infecção grave ou recorrente, com taxas de cura chegando a 100% e uma taxa média de cura de 87% a 90% em mais de 500 casos relatados na literatura (KELLY, 2015). Portanto, o TMF vem se consolidando como uma terapia altamente eficaz na prevenção de infecções recorrentes, e cada vez mais evidências sustentam seu uso em casos graves ou refratários (DEFILIPP, 2019; KELLY, 2021).

Um estudo prospectivo recentemente publicado nos Estados Unidos avaliou a eficácia e segurança do TMF, revelando taxas de cura em torno de 90%. Além disso, observou-se que a cura foi alcançada na maioria dos casos com apenas um transplante e que a resposta ao transplante foi duradoura, com recorrência em apenas 4% dos participantes nos 6 meses seguintes (VAN NOOD, 2013; KELLY, 2021).

Acredita-se que a microbiota intestinal anormal desempenhe um papel importante na patogênese da infecção por *C. difficile*. O uso de antibióticos orais, mesmo que por um período curto, pode reduzir significativamente a diversidade da microbiota intestinal e a sua recuperação pode levar 12 semanas ou mais. Durante esse período específico, os pacientes ficam desprotegidos e, com a exposição aos esporos, uma infecção pode se desenvolver rapidamente. Estudos sugerem que os filos Bacteroidetes e Firmicutes, presentes na microbiota intestinal saudável, têm um papel predominante nas respostas imunológicas contra o *C. difficile* (LEFFLER, 2015; CZEPIEL, 2019).

Existem diversas técnicas descritas para realizar o TMF. Inicialmente os enemas de retenção eram a técnica mais comumente utilizada. Posteriormente,

métodos alternativos passaram a ser utilizados, como a sonda nasojejunal/nasoduodenal, a colonoscopia e as cápsulas orais (SURAWICZ, 2013; CZEPIEL, 2019). No entanto, ainda não há consenso na literatura sobre qual via de administração é mais eficaz para o TMF (KAMPOURI, 2021).

A disponibilidade de microbiota proveniente de bancos de fezes tem facilitado o tratamento imediato dos pacientes (KELLY, 2021). As amostras de fezes podem ser armazenadas a -80°C e utilizadas nos próximos 5 a 6 meses, sendo que alguns bancos de fezes estendem o período de armazenamento por até 2 anos (CZEPIEL, 2019). Diversos estudos já demonstraram equivalência entre amostras de fezes congeladas e frescas (KAMPOURI, 2021).

Quanto à seleção do doador, este pode ser um parceiro íntimo de longa data, amigo ou voluntário não relacionado. No entanto, não pode apresentar doenças ou condições que possam ser transmitidas pelas fezes. Aquele que atende aos critérios de elegibilidade deve ser submetido a testes sorológicos e de fezes para triagem de agentes infecciosos, preferencialmente dentro de 4 semanas após a doação (KELLY, 2015)

As duas principais preocupações relacionadas ao TMF são o risco de transferência de patógenos infecciosos do doador para o receptor e o desenvolvimento de distúrbios autoimunes. No entanto, a triagem adequada do doador minimiza a possibilidade de infecção (CZEPIEL, 2019). Complicações infecciosas após o transplante parecem ser raras, conforme demonstrado em uma recente revisão sistemática que relatou uma taxa de infecção de apenas 2,5% em mais de 1.000 pacientes tratados (KELLY, YEN, 2021).

A notável eficácia observada no tratamento de infecção por *C. difficile* por meio do TMF despertou um crescente interesse em explorar seu potencial terapêutico para outras condições, como síndrome metabólica, obesidade, alergias alimentares, doença inflamação intestinal, síndrome do intestino irritável, dentre outras morbidades. (KELLY, 2015).

2.6. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC)

O Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) é uma agência federal dos Estados Unidos que faz parte do Departamento de Saúde e Serviços Humanos. O Programa de Infecções emergentes (EIP) é um sistema que foi criado para monitorar e acompanhar fatores de risco identificados através de investigações. Uma das vigilâncias que este programa faz é a de infecções por *C. difficile*, criada em 2009 em sete locais, mas que desde 2011 opera em condados selecionados. dez locais nos Estados Unidos (CDC, 2023).

Enquanto objetivos de monitorar a ICD, os principais são: identificar a incidência de ICD com base na população e carga de doença atreladas a locais de assistência de saúde (hospitais, ambulatorios etc.) e na comunidade ao longo tempo para avaliar o impacto das estratégias de prevenção e informar práticas de saúde pública; o segundo objetivo é descrever as características moleculares e microbiológicas das cepas de *C. difficile* que causam doenças na população sob vigilância e descrever as mudanças na prevalência das cepas ao longo do tempo; e por fim, monitorar as mudanças na epidemiologia das ICD comunitárias e associadas aos cuidados de saúde, incluindo a gravidade da doença, complicações e resultados relacionados, e fatores de risco relevantes para ajudar a orientar os esforços de prevenção (CDC, 2023).

3. MÉTODOS

Esta seção tem como objetivo apresentar a metodologia proposta para o estudo através das etapas detalhadas na tabela 3.

Tabela 3: Representação metodológica das etapas operacionais da pesquisa

ETAPAS OPERACIONAIS DA PESQUISA					
Objetivos Específicos	População	Amostra Pretendida	Forma de Coleta	Forma de Análise	Resultado Esperado
Identificar e analisar os principais dados assistências	Ambientes de assistência de saúde e Comunidade	Condados dos Estados Unidos participantes	Dados secundários provindos de relatórios anuais do CDC.	Análise Estatística e Análise Descritiva;	Quantificar a população dos Condados, por raça, faixas

de ICD de 2013 a 2021.		do EIP do CDC			etárias e sexo com ICD.
Analisar o uso e os custos relacionados aos ATM utilizados no tratamento da ICD;	Hospital Público e Privado de Curitiba	Hospital Universitário Cajuru e Hospital São Marcelino Champagnat;	Dados secundários provindos de relatórios de gestão hospitalar;	Análise Estatística e Análise Descritiva;	Quantificar os custos fixos e variáveis no tratamento de ICD com ATM;
Analisar os custos relacionados ao transplante de microbiota fecal;	Hospital Público e Privado de Curitiba;	Custos de materiais e matérias-primas relacionados ao TMF;	Dados secundários provindos de relatórios de gestão hospitalar;	Análise Financeira e Análise Descritiva;	Quantificar os custos relacionados a produção do TMF;
Comparar a relação custo-efetividade entre os tratamentos;	Hospital Público e Privado de Curitiba;	Hospital Universitário Cajuru e Hospital São Marcelino Champagnat;	Dados secundários provindos de relatórios de gestão hospitalar;	Análise Financeira e Análise Descritiva;	Identificar a performance assistencial e econômica no tratamento de ICD.
Analisar o impacto econômico em relação taxa de ocupação de leitos com ICD;	Hospital Público e Privado de Curitiba;	Hospital Universitário Cajuru e Hospital São Marcelino Champagnat;	Dados secundários provindos de relatórios de gestão hospitalar;	Análise Econômico-financeira e Análise Descritiva;	Identificar o impacto econômico no Brasil com ausência de monitoramento de ICD;

Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

3.6. DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de uma pesquisa preditiva, descritiva e exploratória, utilizando fontes de dados tanto primários quanto secundários relacionados à saúde. Os dados secundários provêm de registros do Censo Decenal e do CDC dos EUA, com o propósito de avaliar o cenário da infecção por *C. difficile* no país. A partir da coleta, tratamento e análise desses dados, foi possível construir um panorama abrangente

para o Brasil, bem como para cada estado individualmente. Os dados primários, por outro lado, são obtidos através de levantamentos de dados do Hospital Universitário Cajuru (HUC) e do Hospital São Marcelino Champagnat (HSMC), com o intuito de analisar e quantificar os custos relacionados ao tratamento da ICD. O HUC, localizado em Curitiba-PR, é um hospital da rede pública de saúde, referência no atendimento de emergências clínicas e cirúrgicas, com uma média de admissão de aproximadamente 1100 pacientes por mês. O HSMC, também situado em Curitiba-PR, pertence à rede privada, prestando atendimento tanto a pacientes com convênios de saúde como particulares.

3.7. MEDIDAS E DESFECHOS

A primeira etapa do estudo consistiu na obtenção e parametrização dos dados demográficos dos EUA e do Brasil. Foram levantados a população total em cada estado, estratificada por sexo e por faixa etária (até 18 anos, de 18 a 44 anos, de 45 a 64 anos e 65 anos ou mais). Para ambas as análises foi realizado o *Sex Ratio*, a fim de obter a proporção do sexo masculino e do sexo feminino, com cálculo proporcional do número de mulheres para 100 homens. A extração desses dados foi realizada por meio do censo dos EUA e do IBGE do Brasil.

Na segunda fase, realizou-se o levantamento e estruturação dos dados públicos provenientes do EIP do CDC, abrangendo o período de 2013 a 2021. Durante esse processo, foram reunidos dados relativos à população total de trinta e quatro condados dos EUA, com a mesma estratificação por sexo e faixa etária definida na primeira etapa.

No processo de levantamento de dados foram sempre considerados os números de casos na comunidade e nos locais de assistência de saúde. Na segunda etapa, acrescentou-se a análise da quantidade total de casos de *C. difficile*, bem como sua incidência por 100 mil habitantes, utilizando a fórmula (n° de casos/(população monitorada/100.000)). Essa métrica permitiu a avaliação dos casos de *C. difficile* tanto na comunidade quanto em locais de assistência de saúde, além da soma geral de casos. A partir dos dados coletados, foram aplicadas análises de regressão, incluindo regressões lineares simples e polinomiais, com objetivo de compreender o padrão de

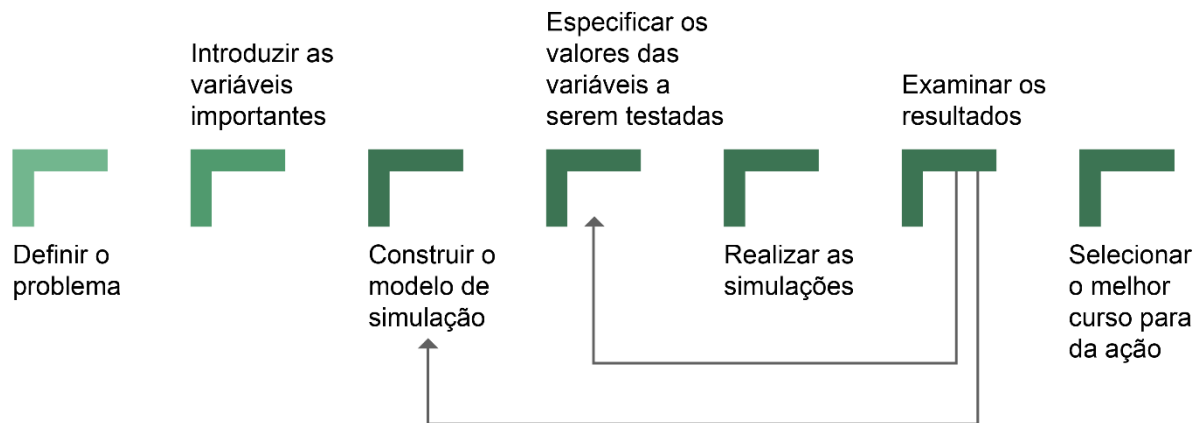
comportamento nos dois tipos de locais analisados e o desfecho de cada ano, levando em conta os dados históricos estratificados por sexo e faixa etária, ambas variáveis independentes.

Para o CDC, um caso de ICD é definido como um ensaio positivo para a toxina de *C. difficile* ou um ensaio molecular positivo para *C. difficile* (por exemplo, PCR) a partir de uma amostra de fezes de um residente da área de vigilância com pelo menos 1 ano de idade. Os casos com um teste positivo para *C. difficile* que ocorre mais de 8 semanas após o último teste positivo são classificados como novos casos incidentes. Portanto, para fins de vigilância, um indivíduo é registrado como um novo caso incidente se tiverem decorrido 8 semanas consecutivas desde o seu último teste positivo para *C. difficile*. Já os casos de ICD que positivaram novamente entre 2 e 8 semanas do último teste positivo são considerados como recorrência. Para esta etapa, para a análise dos dados, foi escolhido duas modelagens. A primeira utilizada na simulação de casos, é do tipo determinística, que é um método de simulação que utiliza um conjunto específico de condições iniciais para prever o comportamento de um sistema ao longo do tempo. Essa tem como objetivo descrever os resultados do monitoramento e da implementação de políticas preventivas em condados monitorados pelo CDC .

Na terceira etapa foi realizado um processo de extrapolação dos casos de ICD monitorados pelo CDC, para a população brasileira. A segunda abordagem de modelagem adotada neste estudo consiste em uma simulação estocástica, especificamente uma simulação de Monte Carlo, que tem como objetivo avaliar diversos cenários. Essa técnica se fundamenta na geração de números aleatórios para simular o comportamento de variáveis que apresentam incertezas associadas. Essa metodologia permite a modelagem de situações em que o comportamento do sistema não pode ser completamente previsto, seja devido à complexidade intrínseca do próprio sistema ou devido à falta de informações precisas disponíveis (RENDER, 2010).

De acordo com Render (2010), o objetivo da simulação é imitar matematicamente uma situação do mundo real, estudar a suas propriedades e características operacionais para, finalmente tirar conclusões e tomar decisões com base no resultado das simulações. A Figura 2 contém as etapas do processo de simulação.

Figura 2: Fases do processo de simulação



Fonte: Adaptado de “Análise Quantitativa para Administração”. Render, 2010, pág. 653.

3.8. ANÁLISE ESTATÍSTICA

No contexto das análises preliminares dos dados fornecidos pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), foram empregadas técnicas estatísticas para investigar as relações entre variáveis específicas. Mais especificamente, foram aplicadas a regressão linear simples e a regressão polinomial com o intuito de estabelecer conexões entre uma variável dependente, que se refere ao número de casos de ICD (Infecção por *Clostridium difficile*), e uma série de variáveis independentes, incluindo o tempo, faixa etária, sexo e raça.

Na primeira etapa, a regressão linear simples foi utilizada para examinar como essas variáveis independentes influenciam o número de casos de ICD. A regressão polinomial, por sua vez, foi aplicada para uma análise mais aprofundada da incidência de casos na população monitorada em dez condados, permitindo a avaliação de possíveis padrões não lineares e complexos.

Na segunda fase da análise, após obter um mapeamento abrangente e cenários epidemiológicos nos Estados Unidos, empregou-se a técnica de simulação estocástica, conhecida como simulação de Monte Carlo. Essa abordagem se baseia na geração de números aleatórios para simular o comportamento de variáveis sujeitas

a incertezas. A simulação de Monte Carlo é particularmente útil quando se lida com situações em que o comportamento do sistema não pode ser previsto de maneira determinística, seja devido às características intrínsecas do sistema ou à ausência de informações precisas. Nesse processo, cada simulação é conduzida considerando que o evento em análise segue uma distribuição de probabilidade específica, de modo que os valores das variáveis são selecionados aleatoriamente em cada tentativa.

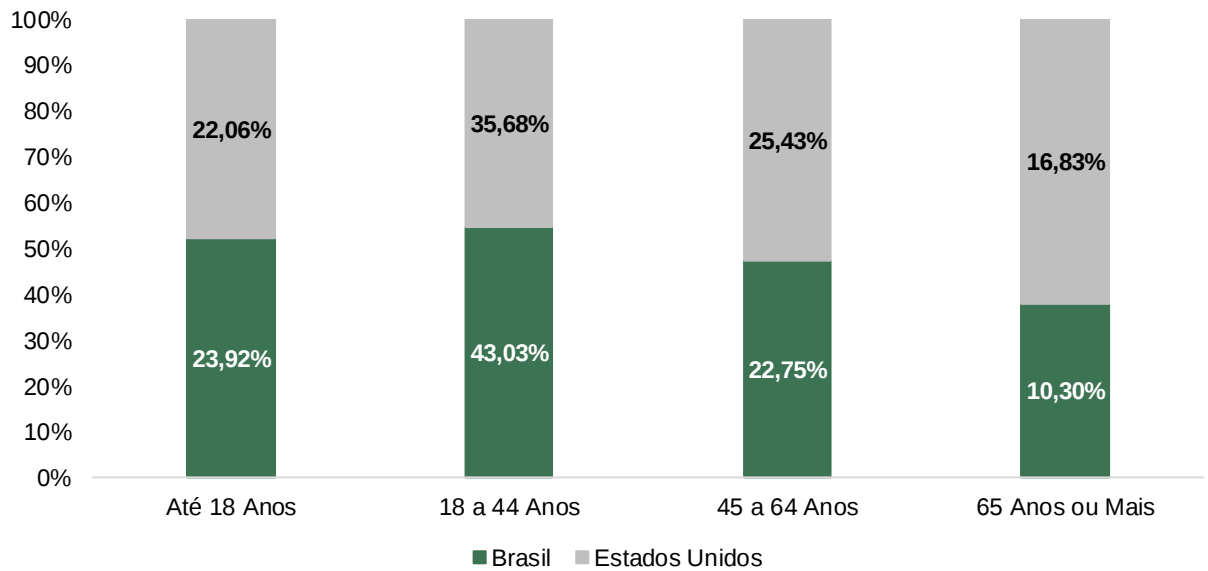
Finalmente, a última etapa deste trabalho quantitativo envolveu uma análise do impacto financeiro associado à gestão da ICD. Isso foi realizado por meio da avaliação dos custos fixos e variáveis relacionados às diversas formas de tratamento da infecção por *Clostridium difficile*. Essa análise permitiu uma compreensão mais completa dos aspectos econômicos envolvidos na gestão dessa condição de saúde.

4. RESULTADOS

A primeira análise construída nesse projeto foi a população total dos Estados Unidos e do Brasil. A população dos Estados Unidos, conforme o censo de 2020, era de 331,45 milhões de pessoas, sendo 49,08% do sexo masculino e 50,91% do sexo feminino. Já a população do Brasil, conforme o censo de 2022, era de 203,06 milhões, sendo 48,89% do sexo masculino e 51,11% do sexo feminino.

Ao realizar a estratificação das populações por faixa etária, observa-se que nas idades mais avançadas (acima de 65 anos), cujo risco de desenvolvimento de ICD é maior, há uma diferença de aproximadamente 6,5% entre os dois países, com o Estados Unidos possuindo 16,83% da população nessa faixa de idade enquanto o Brasil apenas 10,30%.

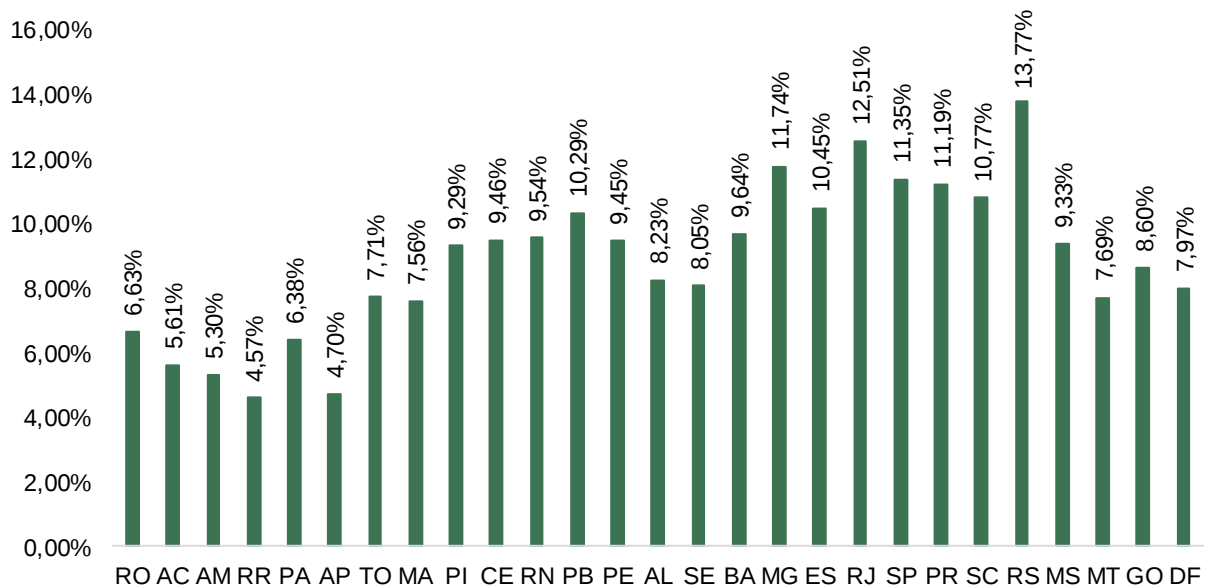
Gráfico 3: População do Brasil e dos Estados Unidos por faixa etária em %



Fonte: O autor, 2023.

Ao analisar a distribuição da população brasileira com 65 anos ou mais por estado, observa-se que, com exceção da Paraíba, os estados onde mais de 10% da população pertence a essa faixa etária estão situados nas regiões Sul e Sudeste do país. Esses estados incluem Minas Gerais, Espírito Santo, Rio de Janeiro, São Paulo, Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul, conforme demonstrado no gráfico 4.

Gráfico 4: População de 65 anos ou mais por estado no Brasil



Fonte: O autor, 2023.

Nos Estados Unidos, de 2013 a 2021 o CDC identificou casos de ICD em 34 condados, localizados em 10 estados, conforme descrito na tabela 4. Ao longo de 9 anos observa-se que houve redução de casos, apesar do aumento da população monitorada. Em 2021, a população monitorada pelo CDC foi de 12,10 milhões de habitantes, sendo 48,87% sexo masculino e 51,13% sexo feminino. Em relação à idade, 21,42% possuíam até 18 anos, 40,06% 18 a 44 anos, 24,01% de 45 a 64 anos e 14,51% 65 anos ou mais.

Tabela 4: Casos totais de C. difficile nos condados monitorados pelo CDC.

ANO	POPULAÇÃO MONITORADA	CASOS COMUNIDADE	% CASOS COMUNIDADE	CASOS COM. 100 MIL HAB.	CASOS ASSIST. SAÚDE	% CASOS ASSIST. SAÚDE	CASOS ASSIST. SAÚDE 100 MIL HAB
2013	11.552.955	6.441	39,32%	55,75	9.938	60,68%	86,02
2014	11.533.856	6.670	40,84%	57,83	9.663	59,16%	83,79
2015	11.682.427	7.688	44,30%	65,81	9.666	55,70%	82,74
2016	11.777.482	7.915	47,12%	67,20	8.881	52,88%	75,41
2017	11.906.512	7.539	48,60%	63,32	7.973	51,40%	66,96
2018	11.982.926	7.901	50,68%	65,93	7.690	49,32%	64,18
2019	12.058.331	7.628	52,20%	63,30	6.984	47,80%	57,90
2020	12.104.962	6.198	50,55%	51,20	6.062	49,45%	50,10
2021	12.109.721	6.769	50,71%	55,90	6.579	49,29%	54,30

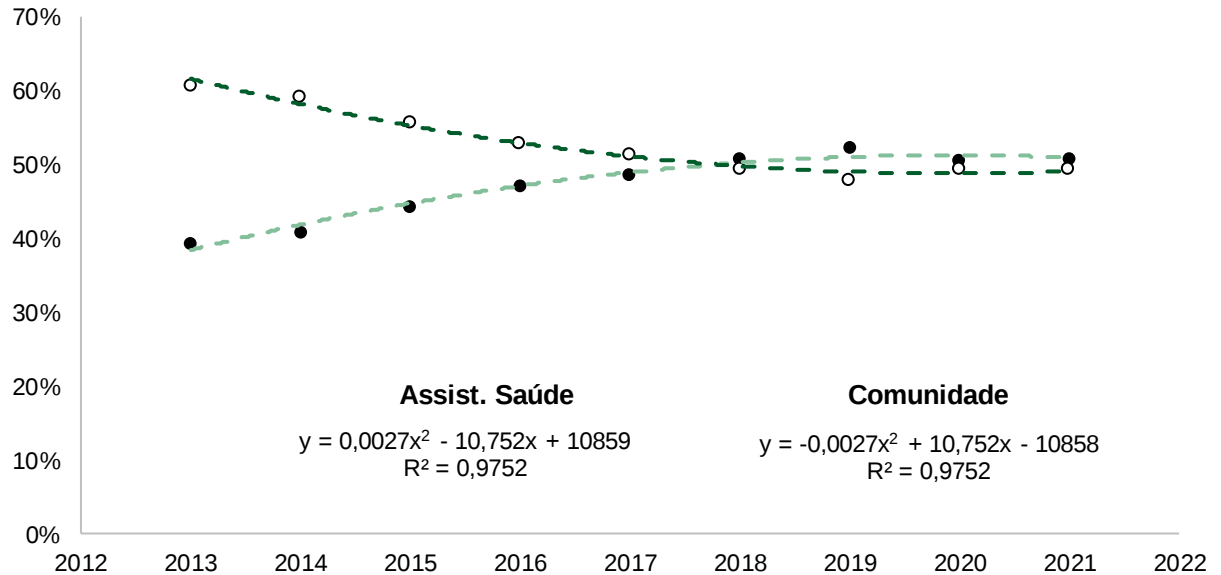
Fonte: O autor, 2023.

Ao examinar este período de nove anos, é possível identificar uma mudança no padrão de ocorrência da ICD. Enquanto observamos uma diminuição nos casos registrados em locais de assistência de saúde, ocorreu um aumento nos casos na comunidade. Nos locais de assistência de saúde, o programa EIP contribuiu para uma redução de 60,68% para 49,29% no período de 2013 a 2021, resultando em uma diminuição de 2.360 casos. Por outro lado, na comunidade, houve um aumento de 39,32% para 52,68% de 2013 a 2019, seguido por uma redução para 50,71% em 2021.

No gráfico 5 é possível analisar as taxas de incidência da ICD na população, através da linha de tendência polinomial, o desenho se mostra em uma curva decrescente para os casos em locais de assistência em saúde. Em 2019, o cenário

se inverte, passando a ter uma maior incidência de casos na comunidade, do que nos locais de assistência de saúde.

Gráfico 5: Taxa de incidência de casos na população monitorada pelo CDC.



Fonte: O autor, 2023.

Ao examinarmos com mais detalhes, separando os dados por sexo, é possível identificar tendências distintas. Na comunidade, observa-se um aumento do número de casos entre 2013 e 2015, seguido de uma estabilização em um patamar de 75 a 82 casos por 100 mil habitantes no sexo feminino. Já no sexo masculino, houve um aumento de casos de 2013 a 2016, com uma subsequente estabilização até a chegada da pandemia da COVID-19. Durante a pandemia, houve uma queda de 21,01% no número de casos no sexo feminino e 27,8% no sexo masculino.

Tabela 5: Casos por sexo de 2013 a 2021, CDC.

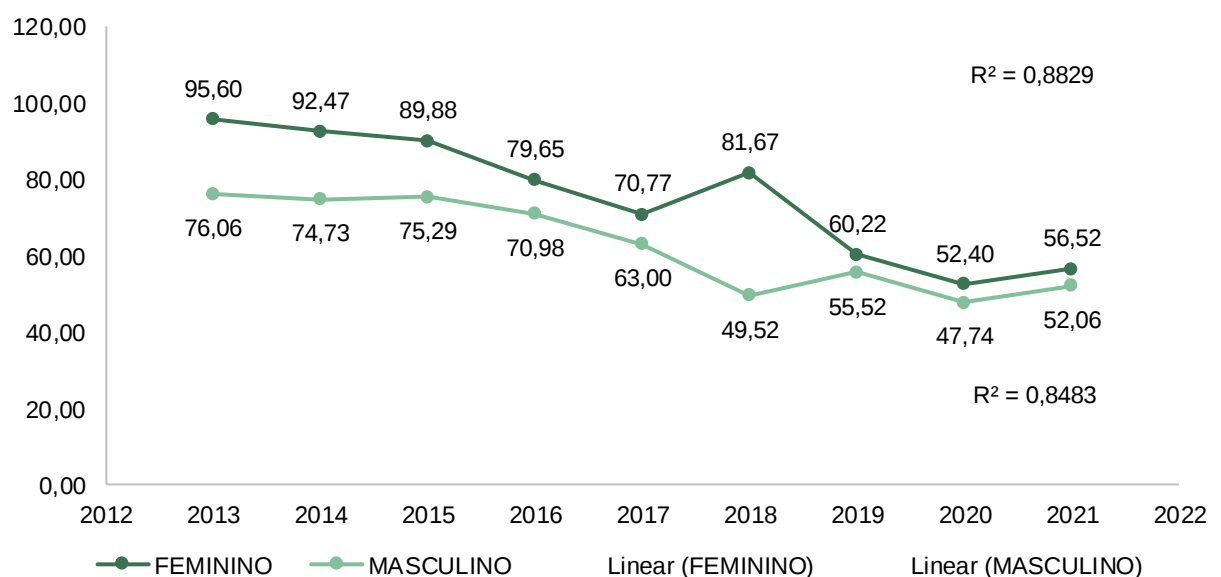
Ano	Sexo	População	Comunidade	Comunidade 100 Mil Hab.	Assist. Saúde	Assist. Saúde 100 Mil Hab.	Total de Casos	Total Casos por 100 Mil Hab.
2013	Feminino	5.889.106	4.040	68,60	5.630	95,60	9.670	164,20
2013	Masculino	5.663.849	2.401	42,39	4.308	76,06	6.709	118,45
2014	Feminino	5.886.545	4.183	71,06	5.443	92,47	9.626	163,53
2014	Masculino	5.647.311	2.487	44,04	4.220	74,73	6.707	118,76

2015	Feminino	5.964.630	4.901	82,17	5.361	89,88	10.262	172,05
2015	Masculino	5.717.797	2.787	48,74	4.305	75,29	7.092	124,03
2016	Feminino	6.014.899	4.899	81,45	4.791	79,65	9.690	161,10
2016	Masculino	5.762.583	3.016	52,34	4.090	70,98	7.106	123,31
2017	Feminino	6.077.618	4.710	77,50	4.301	70,77	9.011	148,27
2017	Masculino	5.828.894	2.829	48,53	3.672	63,00	6.501	111,53
2018	Feminino	6.116.019	4.995	81,67	4.051	66,24	9.046	147,91
2018	Masculino	5.866.907	2.905	49,52	3.640	62,04	6.545	111,56
2019	Feminino	6.157.586	4.681	76,02	3.708	60,22	8.389	136,24
2019	Masculino	5.900.745	2.947	49,94	3.276	55,52	6.223	105,46
2020	Feminino	6.183.121	3.882	62,78	3.239	52,38	7.121	115,17
2020	Masculino	5.921.841	2.316	39,11	2.823	47,67	5.139	86,78
2021	Feminino	6.156.889	4.291	69,69	3.480	56,52	7.771	126,22
2021	Masculino	5.952.832	2.478	41,63	3.099	52,06	5.577	93,69

Fonte: O autor, 2023.

Além disso, a tabela 5 mostra uma diminuição no número de casos registrados em locais de assistência de saúde. No gráfico 5 fica evidente que essa redução foi significativa em ambos os sexos, totalizando uma queda de 40,87% no sexo feminino e 31,55% no sexo masculino.

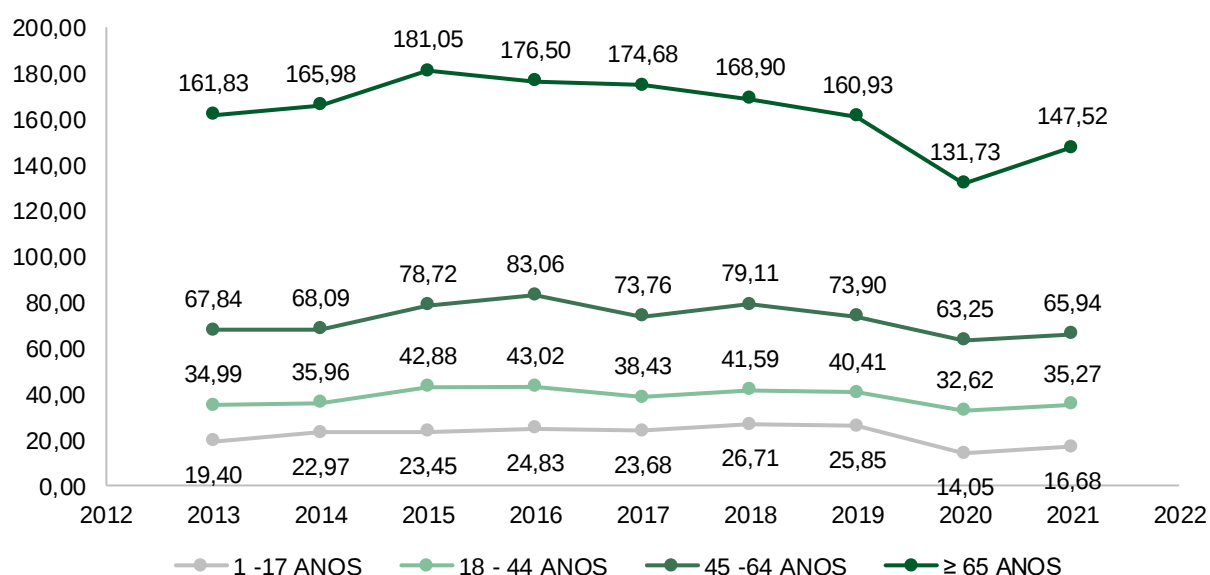
Gráfico 6: Casos em assistência de saúde por sexo, por 100 mil habitantes.



Fonte: O autor, 2023.

Ao analisar a distribuição de casos por faixa etária, nota-se que há um maior número de casos entre 45 a 64 anos e 65 anos ou mais. De 2013 até 2015 todas as faixas etárias tiveram aumento. Porém em 2016 a população com 65 anos ou mais, houve uma melhora no número de casos, reduzindo aproximadamente 27% até 2020, principalmente associados a locais de assistência de saúde. Já nas outras faixas etárias, houve oscilação ao longo do tempo.

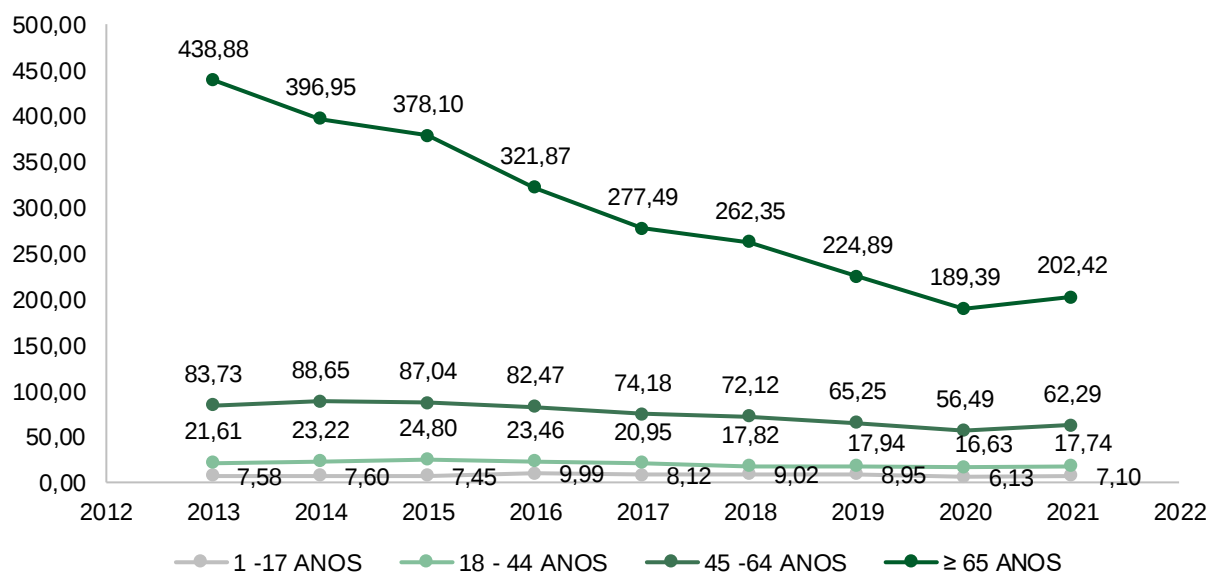
Gráfico 7: Casos na comunidade por faixa etária, por 100 mil habitantes.



Fonte: O autor, 2023.

No gráfico 7, destaca-se uma redução significativa de 53,87% no número de casos ocorridos entre 2013 e 2021 na faixa etária acima de 65 anos nos ambientes de assistência de saúde. Sendo a idade avançada um dos principais fatores de risco para ICD, o controle do CDC a partir do EIP tem se mostrado efetivo na redução de casos de ICD na população mais idosa. Na faixa etária de 45 a 64 anos, também é notável uma redução significativa no número de casos para cada 100 mil habitantes, totalizando 25,6% da redução. Na faixa etária de 18 a 44 anos, a redução foi de 17,9%. Já na população mais jovem, a situação se mantém estável, com uma média de aproximadamente 7 casos para cada 100 mil habitantes.

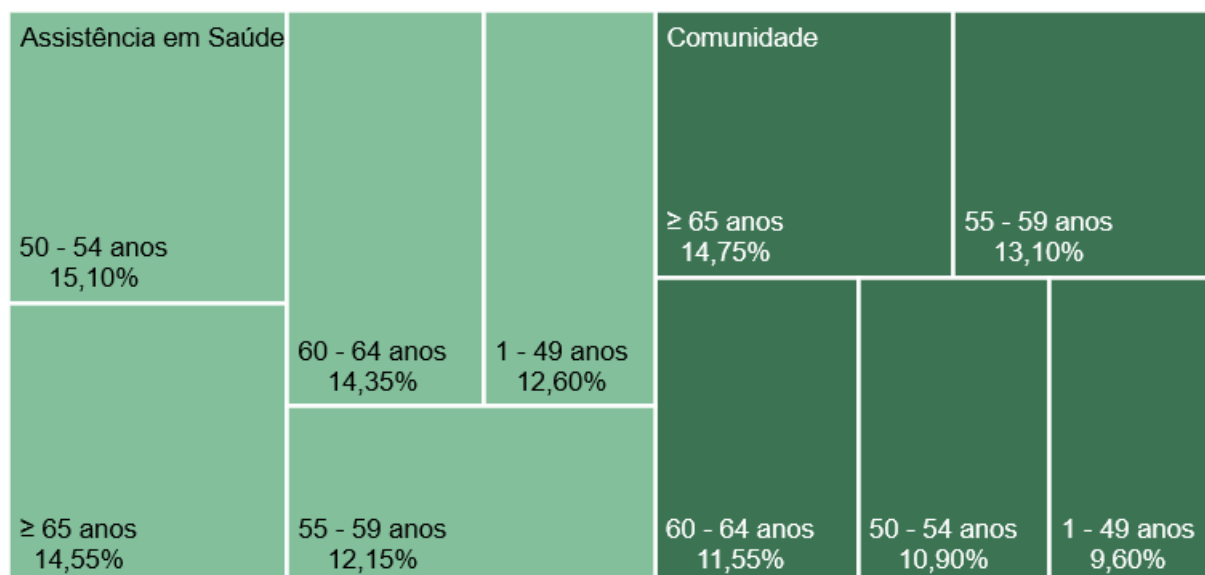
Gráfico 8: Casos em assistências de saúde por faixa etária, por 100 mil habitantes.



Fonte: O autor, 2023.

No gráfico 9 são apresentadas as taxas da primeira recorrência em relação a quantidade de casos por faixa etária na comunidade e em locais de assistência de saúde.

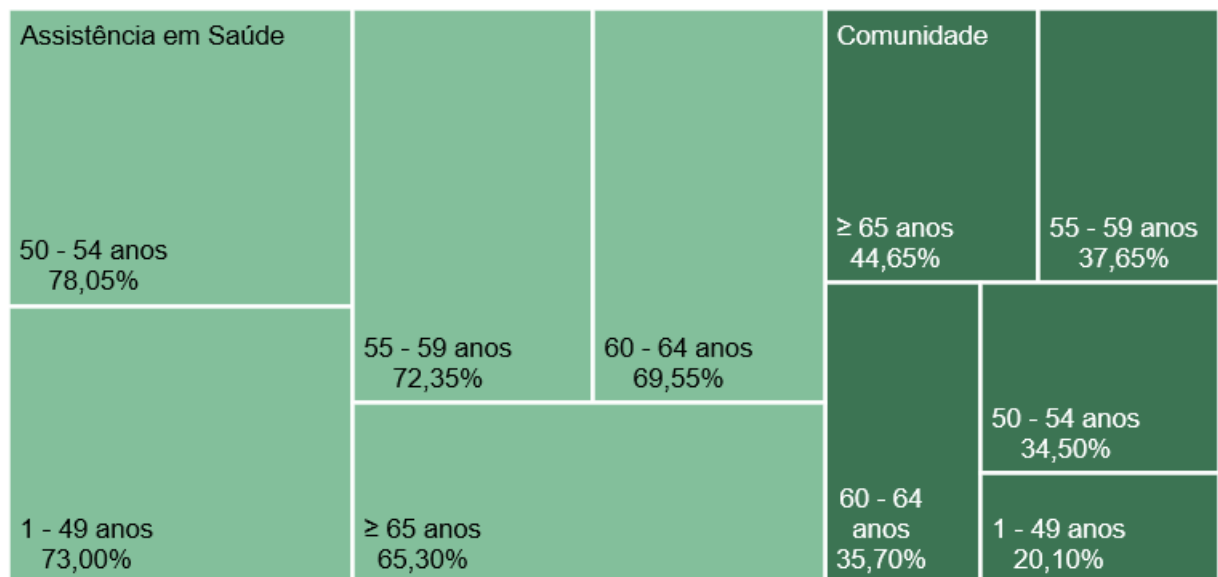
Gráfico 9: Primeira recorrência por faixa etária.



Fonte: O autor, 2023.

No gráfico 10, os dados revelam uma elevada taxa de hospitalização nos casos ocorridos em locais de assistência de saúde, ultrapassando a marca dos 70%. A hospitalização compreende a admissão no momento do diagnóstico da ICD ou até sete dias após esse diagnóstico. Notavelmente, a faixa etária de 65 anos ou mais apresenta uma menor taxa de hospitalização nos locais de assistência de saúde, com 63,30%, enquanto na comunidade é faixa etária com a taxa mais elevada, alcançando 44,65%.

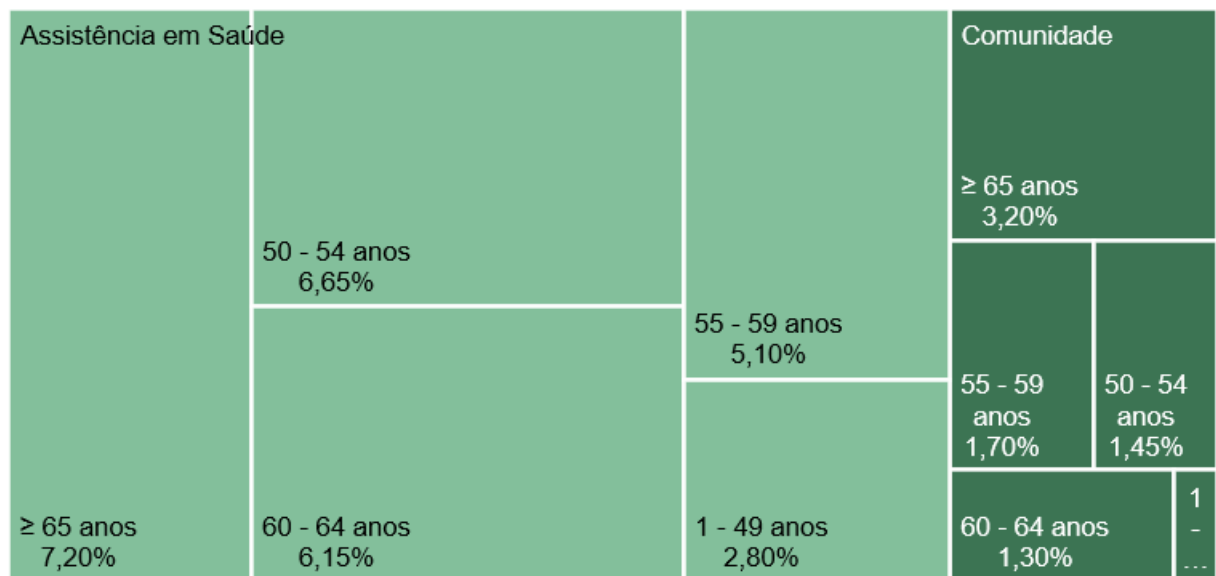
Gráfico 10: Taxa de hospitalização da primeira recorrência por faixa etária.



Fonte: O autor, 2023.

Considerando os casos de primeira recorrência, observa-se que a taxa de letalidade da ICD é de 7,20% em ambientes de assistência de saúde, enquanto na comunidade, essa taxa é de 3,20%, como evidenciado no gráfico 11.

Gráfico 11: Taxa de letalidade hospitalar por ICD recorrente.



Fonte: O autor, 2023.

Após uma análise abrangente dos dados monitorados pelo CDC em diversos condados, podemos estabelecer um panorama para a situação da infecção por *C. difficile* no Brasil. Utilizando a simulação do método de Monte Carlo, identificamos que, em média, ocorrem 273.957 casos por ano no país, com uma variação de ($\sigma \pm 7.931$), o que representa uma incidência de aproximadamente 0,1353%. Destes casos, cerca de 40% ocorrem na comunidade, enquanto os outros 60% estão relacionados a locais de assistência de saúde.

Considerando a segmentação por gênero, observamos que aproximadamente 163.723 casos ($\sigma \pm 4.623$) ocorrem entre indivíduos do sexo feminino, enquanto 111.903 casos ($\sigma \pm 3.961$) afetam indivíduos do sexo masculino.

Analisando os dados por faixa etária, na população da comunidade, temos o seguinte panorama: 8.411 casos (com desvio padrão de ± 238) ocorrem entre pessoas de 1 a 17 anos, 27.246 casos ($\sigma \pm 774$) entre 18 e 44 anos, 34.092 casos ($\sigma \pm 1.010$) entre 45 e 64 anos, e aproximadamente 36.743 casos ($\sigma \pm 1.101$) entre indivíduos com 65 anos ou mais.

Quanto aos casos relacionados a locais de assistência de saúde, o total é de cerca de 163.773 casos ($\sigma \pm 4.668$), sendo 94.457 casos entre o sexo feminino e 69.316 casos entre o sexo masculino. A distribuição por faixa etária nestes casos é a seguinte: 3.285 casos entre 1 e 17 anos, 17.271 casos entre 18 e 44 anos, 41.668

casos entre 45 e 64 anos, e aproximadamente 105.241 casos na população com 65 anos ou mais.

Na tabela 6 é possível ver todos esses valores consolidados.

Tabela 6: Cenário de casos por ano no Brasil por sexo e faixa etária.

Característica Demográfica	População ≥ 1 ano	Casos Comunidade				Assistência de Saúde			
		Casos	± σ	100 Mil Hab.	± σ	Casos	± σ	100 Mil Hab.	± σ
Sexo									
Feminino	99.270.508	69.266	1.930	69,77	1,94	94.457	2.707	95,15	2,73
Masculino	103.792.004	41.777	1.981	40,25	1,91	69.316	1.981	66,78	1,91
Característica Demográfica	População ≥ 1 ano	Casos Comunidade				Assistência de Saúde			
		Casos	± σ	100 Mil Hab.	± σ	Casos	± σ	100 Mil Hab.	± σ
Faixa Etária									
1 a 17 anos	45.732.492	8.411	238	18,39	0,52	3.285	90	7,18	0,20
18 a 44 anos	87.378.489	27.246	774	31,18	0,89	17.271	492	19,77	0,56
45 a 64 anos	46.201.082	34.092	1.010	73,79	2,19	41.668	1.192	90,19	2,58
≥ 65 anos	20.915.569	36.743	1.101	175,67	5,27	105.241	3.034	503,17	14,51

Fonte: O autor, 2023.

Ao levantar os custos fixos e variáveis relacionados as opções de tratamento da ICD, seja com antimicrobianos, ou com a produção das capsulas para o transplante de microbiota fecal, no Hospital Cajuru e Hospital São Marcelino Champagnat, foi possível criar os cenários de tratamento, com base nos dias e conforme o nível de gravidade.

O que engloba os custos fixos ou custos diretos são: as taxas de sala, área administrativa, enfermagem, manutenção e central de material e esterilização. Já nos custos variáveis ou custo indiretos são: honorários, diagnóstico (exames laboratoriais e exames de imagem, materiais médicos (luvas e aventais laváveis), drogas e medicamentos, neste caso, a vancomicina enquanto ampola, incluem os valores de seringa, água e sonda de alimentação, em caso de UTI para ministrar via oral.

Na tabela 7, os custos são relacionados a unidades de internação (UI).

Tabela 7: Custos dos tratamentos com base nos dias de internação em UI.

Tratamento	Hipótese (Dias)	Custo Fixo UI R\$	Custo Variável	Leve	Moderada	Grave
Metronidazol Comprimido 2 x 250mg 8h em 8h	10	773,24	389,00	8.121,40	-	-
	11	773,24	390,14	8.895,78	-	-
	12	773,24	391,28	9.670,16	-	-
	13	773,24	392,42	10.444,54	-	-
	14	773,24	393,56	11.218,92	-	-
Vancomicina Ampola 125mg 6h em 6h	10	773,24	595,54	8.327,94	8.327,94	-
	11	773,24	615,82	9.121,46	9.121,46	-
	12	773,24	636,22	9.915,10	9.915,10	-
	13	773,24	656,71	10.708,83	10.708,83	-
	14	773,24	677,27	11.502,63	11.502,63	-
Transplante Cápsula	2	773,24	4.113,76	-	-	5.660,24
	3	773,24	4.113,76	-	-	6.433,48

Fonte: O autor, 2023.

Na tabela 8, os custos relacionados as unidades de tratamento intensivo (UTI).

Tabela 8: Custos dos tratamentos com base nos dias de internação em UTI.

Tratamento	Hipótese (Dias)	Custo Fixo UTI R\$	Custo Variável	Leve	Moderada	Grave
Metronidazol Comprimido 2 x 250mg 8h em 8h	10	1.873,40	389,00	19.123,00	-	-
	11	1.873,40	390,14	20.997,54	-	-
	12	1.873,40	391,28	22.872,08	-	-
	13	1.873,40	392,42	24.746,62	-	-
	14	1.873,40	393,56	26.621,16	-	-
Vancomicina Ampola 125mg 6h em 6h	10	1.873,40	595,54	19.329,54	19.329,54	-
	11	1.873,40	615,82	21.223,22	21.223,22	-
	12	1.873,40	636,22	23.117,02	23.117,02	-
	13	1.873,40	656,71	25.010,91	25.010,91	-
	14	1.873,40	677,27	26.904,87	26.904,87	-
Transplante Cápsula	2	1.873,40	4.113,76	-	-	7.860,56
	3	1.873,40	4.113,76	-	-	9.733,96

Fonte: O autor, 2023.

Na tabela 9, é possível verificar após inferir os valores mínimo, máximo e a média, os resultados da simulação estocástica, utilizando mil cenários, com as opções de

tratamentos disponíveis no Brasil, sendo verificados também em Unidades de Internação e Unidades de Tratamento Intensivo.

Tabela 9: Simulação de Monte Carlo para os custos das opções de tratamento para ICD.

UI	Custo	$\sigma \pm$	IC
metronidazol	8.248	910	56,38
vancomicina	11.391	937	58,05
transplante	5.834	224	13,90
UTI	Custo	$\sigma \pm$	IC
metronidazol	21.520	2.160	133,90
vancomicina	22.295	2.210	137,00
transplante	9.260	542	33,57

Fonte: O autor, 2023.

Através da modelagem estocástica, realizamos simulações que consideraram uma distribuição uniforme do número de casos e utilizaram os custos coletados nos hospitais como valores fixos. Isso resultou em uma simulação que variou os custos associados aos tratamentos, o que contribuiu para uma análise mais coesa dos dados. Dessa forma, conseguimos obter estimativas dos valores no cenário brasileiro, mesmo diante da complexidade de múltiplas variáveis que poderiam ter sido incluídas no estudo.

Ao simular os valores dos tratamentos para UI e UTI, observamos que na UI, a probabilidade do valor se situa em torno de R\$ 10.428 ($\sigma \pm 912$), IC de R\$ 25,27, enquanto na UTI, o valor provável gira em torno de R\$ 23.747 ($\sigma \pm 2.196$), em um IC de R\$60,67, conforme apresentado na tabela 10 abaixo:

Tabela 10: Custos prováveis para Unidades de Internação e Unidades de Tratamento Intensivo.

UI		UTI	
Provável	10.428,50	Provável	23.747,62
Média	9.905,72	Média	23.137,87
Nível de Significância	0,05	Nível de Significância	0,05
Desvio Padrão	914	Desvio Padrão	2.196
Amostra	5.000	Amostra	5.000
Intervalo de Confiança	25,34	Intervalo de Confiança	60,87
Limite Superior	9.931,06	Limite Superior	23.198,74
Limite Inferior	9.880,38	Limite Inferior	23.077,00
Mínimo	8.328,00	Mínimo	19.331,00

Máximo	11.502,00	Máximo	26.904,00
---------------	-----------	---------------	-----------

Fonte: O autor, 2023.

Na tabela 11 é possível ver os gastos com recorrências, que chegam a mais de 240 milhões de reais, em mais de 20,9 mil casos, incorrendo em 990 óbitos, em torno de 2,76% dos casos de recorrência.

Tabela 11: Indicadores de recorrência, com gastos associados aos números de casos.

Recorrência Comunidade	11,98%	12.758	35.784
Recorrência Assist. Saúde	13,75%	23.026	
Hospitalização Comunidade	34,52%	4.404	20.902
Hospitalização Assist. Saúde	71,65%	16.498	
Óbitos Comunidade	1,58%	70	990
Óbitos Assist. Saúde	5,58%	921	
Gastos Recorrência UI		217.980.909,63	
Gastos Recorrência UTI		23.514.798,20	

Fonte: O autor, 2023.

5. DISCUSSÃO

O objetivo deste estudo foi realizar uma avaliação de custo-efetividade dos tratamentos disponíveis para infecções relacionadas a ICD, considerando as opções de tratamento antimicrobiano convencional e o transplante de microbiota fecal. Ao suspeitar-se de uma ICD, o primeiro passo no processo diagnóstico é a realização de testes laboratoriais para identificar o organismo ou vírus causador da infecção. Neste contexto, a abordagem mais eficaz e rápida envolve o uso do teste de amplificação de ácido nucleico (NAAT), seguido pelo teste sorológico imunoenzimático (EIA). O NAAT é um teste que detecta material genético específico do *C. difficile*, enquanto o EIA é um teste sorológico que identifica a presença de toxinas produzidas pelo organismo. Esses testes têm a finalidade de confirmar a infecção e direcionar o tratamento apropriado.

É importante destacar que, apesar do custo mais elevado associado ao NAAT em comparação com outros métodos de diagnóstico, sua principal vantagem é a rapidez na obtenção dos resultados, que pode ocorrer em até 24 horas. Isso desempenha um papel crucial na gestão de pacientes com ICD, pois permite a tomada de decisões terapêuticas mais rapidamente, como o início imediato do tratamento com antimicrobianos específicos ou o isolamento do paciente de outros leitos para evitar a propagação da infecção.

A manutenção de serviços de diagnóstico como o NAAT dentro dos hospitais é fundamental para garantir uma resposta eficaz e oportuna ao tratamento de pacientes com ICD. A terceirização desse serviço pode resultar em atrasos significativos na obtenção dos resultados, que podem ultrapassar uma semana. Esses atrasos podem comprometer a eficácia do tratamento e aumentar os riscos de disseminação da infecção nos ambientes hospitalares. Portanto, a disponibilidade do teste de NAAT dentro dos hospitais desempenha um papel crítico no processo de diagnóstico e tratamento de infecções contribuindo para a eficácia e a segurança no cuidado aos pacientes.

O estado da gravidade da infecção por ICD tem um impacto significativo nos custos hospitalares e na gestão dos pacientes. A ICD é uma doença que pode variar em gravidade. Existem casos leves, moderados e graves, dependendo da extensão da infecção e dos sintomas apresentados pelo paciente. Em casos leves, que afetam pacientes fora do ambiente hospitalar, é possível administrar o tratamento em *home care* ou em postos de saúde. Isso ajuda a evitar a hospitalização, o que, por sua vez, reduz os custos associados e o risco de complicações adicionais. Quando casos leves ocorrem dentro de um ambiente hospitalar, especialmente durante o tratamento de outras patologias, a necessidade de isolamento e tratamento precoce é essencial. Isso pode prolongar a estadia do paciente no hospital, aumentando os custos devido à infecção. A gravidade da infecção e a necessidade de tratamento hospitalar podem levar a uma média de permanência no hospital de 10 a 14 dias. Isso resulta em custos significativos para o hospital, estimados em aproximadamente R\$ 12.470 reais por paciente. Se os quartos hospitalares são compartilhados (com dois leitos ou mais), a permanência prolongada de um paciente com ICD, em média de 10 a 14 dias, pode criar desafios de ocupação. A menos que haja dois casos ou mais de ICD e os

pacientes possam compartilhar o quarto, um leito ficará vago por um período significativo, o que pode representar uma carga financeira adicional para o hospital.

Em casos moderados e graves, ou alocados em unidades de terapia intensiva (UTI), o qual os custos são mais elevados, os pacientes geralmente requerem dosagens mais elevadas de ATM, ou utilização de métodos de pulso decrescente para o tratamento. Nesses casos, o tratamento fora do ambiente hospitalar não é uma opção viável. Portanto, o transplante de microbiota fecal se torna o tratamento mais custo-efetivo, uma vez que, a maneira que se administra o transplante, sendo por enema de retenção, nasojejunal, nasogástrica, ou de forma menos invasiva, como a disponibilização das cápsulas, atrelado a diagnósticos rápidos, têm potencial de reduzir a média de permanência do paciente para 2 ou 3 dias.

Muitas são as variáveis atreladas ao custo-efetividade, a otimização de fluxos internos no hospital pode ser considerada a maneira mais custo-efetiva, para cada tomada de decisão estratégica e dos planos de ação hospitalar os custos sempre estarão relacionados e serão assumidos. A decisão de optar pelo transplantes em casos que tenham recorrência de níveis moderados que exigem maior tempo de tratamento, ou casos graves, através do estudo feito, é a melhor tomada de decisão.

O Programa de Infecções Emergentes do CDC dos Estados Unidos tem evoluído ao longo dos anos na coleta e divulgação de dados relacionados à ICD e seu controle. Inicialmente, em 2013, os relatórios se limitavam a informações básicas, como a quantidade de casos na comunidade e em ambientes de cuidados de saúde, estratificadas por sexo, faixa etária e raça, com ênfase no monitoramento das cepas, especialmente a NAP1/027, conhecida por sua virulência.

No entanto, a partir de 2017, houve uma expansão significativa na abrangência dos relatórios anuais, incluindo dados detalhados sobre primeiras recorrências, taxas de hospitalização e mortes hospitalares. Esses relatórios também passaram a fornecer informações mais abrangentes, abordando faixas etárias mais amplas, com maior enfoque em indivíduos a partir de 45 anos. Além disso, foram incorporados detalhes sobre ensaios diagnósticos, com destaque para o uso do NAAT (Teste de Amplificação de Ácidos Nucleicos), que se tornou o método diagnóstico predominante para a detecção da ICD.

Outros elementos cruciais incluem a classificação epidemiológica, informações sobre a localização do paciente e do local da coleta, características clínicas com base no Índice de Comorbidade de Charlson, histórico de uso de antibióticos nas 12 semanas anteriores à coleta, detalhes sobre o tratamento administrado para a ICD e seus desfechos.

Essa progressão na coleta e análise de dados reflete o compromisso contínuo dos EUA com a vigilância e controle da ICD. Embora tenha havido avanços significativos, é evidente que os esforços de melhoria estão em curso, demonstrando a importância de uma abordagem científica e evolutiva na compreensão e combate das infecções emergentes.

No Brasil, o monitoramento e a notificação da ICD têm sido historicamente menos abrangentes em comparação com os EUA. Inicialmente, a notificação não acontece de forma isolada, fator que impede a geração de dados e estudos para evolução da ICD. Além disso, a cobertura oferecida pelo Sistema Único de Saúde (SUS) em relação aos diagnósticos e tratamentos ainda não é ampla quanto em sistemas de saúde mais desenvolvidos. É essencial implementar um sistema de notificação mais abrangente e eficaz para a *C. difficile*, semelhante ao que é feito nos EUA. Isso permitirá uma compreensão mais precisa da epidemiologia da infecção no país, além do monitoramento possibilitar implantação de políticas preventivas, como *Stewardship* e OPAT, que demonstraram ser eficazes nos resultados dos EUA.

Reconhecer a *C. difficile*, dentre outras bactérias resistentes, como uma doença de monitoramento urgente é crucial para direcionar recursos e atenção para seu controle e prevenção. Incentivar e disponibilizar recursos para desenvolver a capacidade de realizar transplantes de microbiota fecal no Brasil é uma estratégia promissora. Garantir que os tratamentos mais eficazes estejam disponíveis e acessíveis aos pacientes é fundamental. Isso pode incluir não apenas o transplante fecal, mas também terapias farmacológicas atualizadas. O equilíbrio entre os investimentos do setor público e privado na saúde é uma consideração importante. É necessário avaliar como o setor público pode desempenhar um papel mais ativo no financiamento e na promoção da saúde.

6. CONCLUSÕES

O Brasil, como país subdesenvolvido com uma economia industrializada, investiu aproximadamente 9,23% do seu PIB em saúde, em torno de 915 bilhões de reais, em contraste com os Estados Unidos, um país desenvolvido, que alocou 18,82% do seu PIB para a saúde. Além disso, quando se analisa a contribuição do governo, o Brasil investiu 44,75% do seu PIB nesse setor, enquanto os Estados Unidos investiram 56,77%. Essa discrepância na alocação de recursos pode influenciar diretamente a qualidade e disponibilidade dos serviços de saúde em ambos os países.

As políticas de monitoramento e de prevenção adotadas pelo CDC têm mostrado eficácia na redução do número de casos de ICD em locais de assistência de saúde.

No Brasil, ao que se refere às opções de tratamento, o transplante de microbiota fecal emerge como uma alternativa mais custo-efetiva em comparação com os antimicrobianos, quando relacionados os custos diretos e indiretos, porém considerando somente os custos diretos, o transplante é considerado mais custo-benefício.

É importante ressaltar que a implementação do TMF requer a disponibilidade de infraestrutura adequada e profissionais qualificados tanto para a produção quanto para a aplicação do tratamento. Este estudo está alinhado com os esforços globais para reduzir os casos de uma bactéria considerada uma ameaça urgente, ao mesmo tempo em que ilustra que a adoção de boas práticas na prescrição, no manejo e no atendimento resulta em desfechos positivos, sejam eles em custos per capita, melhora da experiência do paciente e, também, da saúde do paciente.

REFERÊNCIAS

- ANAHP. Associação Nacional de Hospitais Privados. **Análise do Setor**. 2022. Disponível em: <<https://www.anahp.com.br/wp-content/uploads/2023/03/Observatorio-Anahp-2023.pdf>> Acesso em: abril, 2023.
- ANS, Agência Nacional de Saúde. 2023. Disponível em: <<http://www.ans.gov.br/anstabnet/index.htm>>. Acesso em: Janeiro, 2023.
- BAGDASARIAN, Natasha et al. Diagnosis and Treatment of Clostridium difficile in Adults. **Journal American Medical Association (JAMA)**, 313(4), 398, 2015.
- BANACH, D, et al. Duration of Contact Precautions for Acute-Care Settings. **Infect Control Hosp Epidemiol**. 39(2):127-144, 2018.
- BERWICK, D. M., Nolan, T. W., & Whittington, J. The Triple Aim: Care, Health, And Cost. **Health Affairs**, vol. 27 nº3, 759–769, 2008.
- BRASIL. GVIMS/GGTES/ANVISA. Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde. Dezembro, 2017
- BRASIL. Sistema Único de Saúde (SUS). **Ministério da Saúde**. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/s/sus>>. Acesso em: abril, 2023.
- CANÇADO, Guilherme G. L. et al. Impact of simultaneous glutamate dehydrogenase (GDH) and toxin A/B rapid immunoassay on Clostridium difficile diagnosis and treatment in hospitalized patients with antibiotic-associated diarrhea in a university hospital of Brazil. **Jornal de Gastroenterologia e Hepatologia**. 33 (2), 393-396, 2018.
- CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Antibiotic Resistance Threats in the United States. **C. DIFFICILE 2019**. Disponível em:<<https://www.C>

difficilec.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf>, Acesso em: abril, 2023.

CZEPIEL, Jacek. et al. *Clostridioides difficile* infection: review. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**. 2019.

CHRISTOPHER J. L. et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. **The Lancet**. 2022.

DEFILIPP, Z., BLOOM, P. P., TORRES Soto, M., et al. Drug-Resistant *E. coli* Bacteremia Transmitted by Fecal Microbiota Transplant. **New England Journal of Medicine**, 381(21), 2043–2050, 2019.

ECDC/EMA Joint Working Group. ECDC/ EMA Joint Technical Report: The bacterial challenge: time to react. Stockholm: **European Centre for Disease Prevention and Control 2009**, Disponível em: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Forms/ECDC_Disposition.aspx?ID=444>. Acesso em: fevereiro, 2023.

EPA. List K: Antimicrobial Products Registered with EPA for Claims Against *Clostridium difficile* Spores. **United States Environmental Protection Agency**. Disponível em: < <https://www.epa.gov/pesticide-registration/list-k-antimicrobial-products-registered-epa-claims-against-clostridium>>. Acesso em: maio, 2023.

FAIR, Richard J.; TOR, Yitzhak. Antibiotics and bacterial resistance in the 21st century. **Perspectives in medicinal chemistry**, v. 6, p. PMC. S14459, 2014

GISKE, Christian G. et al. Clinical and economic impact of common multidrug-resistant gram-negative bacilli. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 52, n. 3, p. 813-821, 2008.

HENDRIKSEN, Eldon S.; BREDÁ, Michael F. Van. Teoria da Contabilidade. Tradução de Antonio Zoratto Sanvicente. Tradução de Accounting Theory São Paulo: **Editora Atlas**, 1999. 550p

HOOG, Wilson A. Z. Teoria Geral dos Custos. Curitiba: **Juruá Editora**, 2019.

IBGE. **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística**. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/saude/9056-conta-satelite-de-saude.html>> Acesso em: abril, 2023.

KAMPOURI Eleftheria et al. *Clostridioides difficile* Infection, Still a Long Way to Go. **Journal of Clinical Medicine**. 10(3), 389, 2021.

KATZ, Kevin C. et al. The evolving epidemiology of *Clostridioides difficile* infection in Canadian hospitals during a postepidemic period (2009–2015). **Canadian Medical Association Journal**, 190 (25) E758-E765, 2018.

KELLY Collen R. et al. Update on Fecal Microbiota Transplantation 2015: Indications, Methodologies, Mechanisms, and Outlook. **AGA Gastroenterology**. Vol. 149, p223-237, 2015.

KELLY, Collen R. et al. Fecal Microbiota Transplantation Is Highly Effective in Real-World Practice: Initial Results from the FMT National Registry. **AGA Gastroenterology**. Vol..160, p183-192.E3, 2021.

KELLY, Collen R. et al. ACG Clinical Guidelines: Prevention, Diagnosis, and Treatment of *Clostridioides difficile* Infections. **Am J Gastroenterol**. 1;116(6):1124-1147, 2021. Erratum in: **Am J Gastroenterol**. 1;117(2):358, 2022.

LAXMINARAYAN, Ramanan et al. Antibiotic resistance—the need for global solutions. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 13, p. 1057–1098, 2013.

LEFFLER, D. A., & LAMONT, J. T. *Clostridioides difficile* Infection. **New England Journal of Medicine**, 372(16), 1539–1548. 2015.

LESSA, Fernanda. C. et al. Burden of *Clostridioides difficile* Infection in the United States. **New England Journal of Medicine**, 372(9), 825–834, 2015.

MARTINS, Eilseu. Contabilidade de Custos. São Paulo. **Editora Atlas**. 2010

MCDONALD, L. C. et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridioides difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). **Clinical Infectious Diseases**, 66(7), e1–e48.

OLIVEIRA, A.A. et al. Contabilidade de Custos – Temas Atuais. **Curitiba: Juruá**, 2008.

O'NEILL, J. Review on Antimicrobial Resistance Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. **London: Review on Antimicrobial Resistance**. 2014.

PAIM, J.; et al. O sistema de saúde brasileiro: história, avanços e desafios. **The Lancet 2011**. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/artigos/artigo_saude_brasil_1.pdf>. Acesso em: fevereiro, 2023.

RENDER, B., Stair, R., & Hanna, M. E. Análise Quantitativa para Administração. Porto Alegre: Bookman. 2010, pág. 653.

RILEY, W., Parsons, H., McCoy, K et al. Introducing care management to primary care. **Health Affairs**, vol. 31 11, 2012.

SIEGEL J. D. et al. Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare. **Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee - CDC**, 2017.

SCHÄFFLER, H., & BREITRÜCK A. *Clostridioides difficile* – From Colonization to Infection. **Frontiers in Microbiology**, vol. 9, art. 646, 2018.

SBI. Diretrizes Brasileiras para Terapia Antimicrobiana Parenteral Ambulatorial. **Sociedade Brasileira de Infectologia**. Disponível em: <<https://infectologia.org.br/wp-content/uploads/2020/08/diretrizes-brasileiras-para-terapia-antimicrobiana-parenteral-ambulatorial-.pdf>> Acesso em: abril, 2023.

SURAWICZ, Christina M et al. Guidelines for Diagnosis, Treatment and Prevention of *Clostridioides difficile* Infections. **The American Journal of Gastroenterology**, 108(4), 478–498, 2013.

TABNET, DataSUS. **Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde**. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?cnes/cnv/leiintbr.def>> Acesso em: abril, 2023.

TABNET, DataSUS. **Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde**. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?cnes/cnv/atencbr.def>> Acesso em: abril, 2023.

VAN NOOD, E., Vrieze, A., Nieuwdorp, M., et al. Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent *Clostridium difficile*. **New England Journal of Medicine**, 368(5), 407–415, 2013.

WORLD BANK, Databank, World Development Indicators. Disponível em: <<https://databank.worldbank.org/reports.aspx?source=2&country=#>>. Acesso em: maio, 2023.

ANEXO A – TABELAS DE OPÇÕES DE TRATAMENTO PARA C. DIFFICILE

As opções de tratamento para casos leves até graves estão representadas na tabela 1 até a tabela 4 do apêndice. Já as opções de tratamento para os casos recorrentes moderados

Tabela 1: Opções de tratamento para casos leves/moderados

Medicamento	Unid. Medida	Dosagem	Frequência	Consumo Diário	Tempo de Tratamento	Aplicação
Metronidazol	Comprimido	2 x 250mg	8 horas	8	10 a 14 dias	Via Oral
Vancomicina	Ampola	125 mg	6 horas	4	10 a 14 dias	Via Oral

Fonte: O autor, 2023.

Tabela 2: Opção de tratamento para casos recorrentes moderados/graves de pulso decrescente

Medicamento	Unid. Medida	Dosagem	Frequência	Consumo Diário	Tempo de Tratamento	Aplicação
Vancomicina	Ampola	125 mg	6 horas	4	10 a 14 dias	Via Oral
Vancomicina	Ampola	125 mg	12 horas	2	7 dias	Via Oral
Vancomicina	Ampola	125 mg	1 vez/dia	1	7 dias	Via Oral
Vancomicina	Ampola	125 mg	Dias alternados	0,5	7 dias	Via Oral
Vancomicina	Ampola	125 mg	A cada 3 dias	0,33	14 dias	Via Oral

Fonte: O autor, 2023.

Tabela 3: Opções de tratamento para casos recorrentes moderados/graves.

Medicamento	Unid. Medida	Dosagem	Frequência	Consumo Diário	Tempo de Tratamento	Aplicação
Metronidazol	Comprimido	500 mg	8 horas		10 a 14 dias	Endovenosa
Vancomicina	Ampola	500 mg	6 horas		10 a 14 dias	Enema de Retenção

Fonte: O autor, 2023.

Tabela 4: Opções de transplante de microbiota fecal para casos recorrentes graves

Medicamento	Unid. Medida	Dosagem	Frequência	Consumo Diário	Tempo de Tratamento	Aplicação
Microbiota Intestinal	50g a 100g fezes	80 a 150ml	Transplante Único	-	1 dia	Nasojejunal
Microbiota Intestinal	50g a 100g fezes	80 a 150ml	Transplante Único	-	1 dia	Nasogástrica
Microbiota Intestinal	50g a 100g fezes	150ml	Transplante Único	-	1 dia	Enema de Retenção
Microbiota Intestinal	Capsula	-	35 Capsulas	-	Dose Única	Via Oral

Fonte: O autor, 2023.

ANEXO B – AUTORIZAÇÃO DO COMITÊ CIENTÍFICO DO HOSPITAL CAJURU



AUTORIZAÇÃO COMITÊ CIENTÍFICO – HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CAJURU

Eu, Camila Hartmann, abaixo assinado, responsável pelo Comitê Científico do Hospital Universitário Cajuru, autorizo a realização do estudo **“Análise de custo-efetividade no tratamento da infecção por bactéria clostridioides difficile no sistema de saúde brasileiro”**, a ser conduzido pelos Pesquisadores abaixo relacionados. Fui informado pelo responsável do estudo sobre as características e objetivos da Pesquisa, bem como das atividades que serão realizadas na Instituição a qual represento.

Esta instituição está ciente de suas responsabilidades como Instituição participante do presente projeto de Pesquisa e de seu compromisso no resguardo da segurança e bem-estar dos sujeitos de Pesquisa nela recrutados, dispondo de infraestrutura necessária para a garantia de tal segurança e bem-estar.

Curitiba, 01 de setembro de 2023.

Camila Hartmann
Coordenadora Centro de Ensino, Pesquisa e Inovação

LISTA NOMINAL DE PESQUISADORES:

Felipe Francisco Bondan Tuon

Gustavo Martini Buso

Juno Alisson Westarb Cruz

ANEXO C – AUTORIZAÇÃO DO COMITÊ CIENTÍFICO DO HOSPITAL SÃO MARCELINO CHAMPAGNAT



AUTORIZAÇÃO COMITÊ CIENTÍFICO – HOSPITAL SÃO MARCELINO CHAMPAGNAT

Eu, Camila Hartmann, abaixo assinado, responsável pelo Comitê Científico do Hospital São Marcelino Champagnat, autorizo a realização do estudo **“Análise de custo-efetividade no tratamento da infecção por bactéria clostridioides difficile no sistema de saúde brasileiro”** a ser conduzido pelos Pesquisadores abaixo relacionado. Fui informada pelo responsável do estudo sobre as características e objetivos da Pesquisa, bem como das atividades que serão realizadas na Instituição a qual represento.

Esta instituição está ciente de suas responsabilidades como Instituição participante do presente projeto de Pesquisa e de seu compromisso no resguardo da segurança e bem-estar dos sujeitos de Pesquisa nela recrutados, dispondo de infraestrutura necessária para a garantia de tal segurança e bem-estar.

Curitiba, 01 de setembro de 2023.

Camila Hartmann
Coordenadora Centro de Ensino, Pesquisa e Inovação

LISTA NOMINAL DE PESQUISADORES:

Felipe Francisco Bondan Tuon

Gustavo Martini Buso

Juno Alisson Westarb Cruz