

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

**Análise de custos do MALDI-TOF (espectrometria de massas) em
comparação com a tecnologia Vitek 2 Compact em hospital de referência
terciária.**

Patricia Silva Bianchi Costa

**Ribeirão Preto
2021**

PATRICIA SILVA BIANCHI COSTA

**Análise de custos do MALDI-TOF (espectrometria de massas) em
comparação com a tecnologia Vitek 2 Compact em hospital de referência
terciária.**

Versão corrigida

Dissertação de Mestrado apresentada ao programa de Pós-graduação em Mestrado profissional em gestão de organizações de saúde para obtenção do título de mestre.

Área de concentração: mestrado profissional em gestão de organizações de saúde.

Orientada: Patricia Silva Bianchi Costa
Orientador: Prof. Dr. Valdes Roberto Bolella

Ribeirão Preto

2021

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

Costa, Patricia Silva Bianchi

Análise de custos do MALDI-TOF (espectrometria de massas) em comparação com a tecnologia Vitek 2 Compact em hospital de referência terciária.

Ribeirão Preto, 2021.

52 páginas.

Dissertação de mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Área de concentração: Mestrado Profissional em Gestão de Organizações de Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Valdes Roberto Bolella.

1. Maldi-tof. 2. Vitek 2 Compact. 3. Incorporação de novas tecnologias.

COSTA, Patricia Silva Bianchi

Análise de custos do MALDI-TOF (espectrometria de massas) em comparação com a tecnologia Vitek 2 Compact em hospital de referência terciária.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre.
Área: Gestão de Organizações de Saúde.

Aprovado em: _____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura _____

Dedico a minha mãe Luzia, que nunca mediu esforços para me auxiliar a chegar até aqui e sempre me motivou a alcançar meus objetivos.

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus por tudo que me proporcionou, principalmente por esta oportunidade, além de guiar dar sabedoria para seguir em frente em todos os momentos.

Ao meu orientador Prof. Dr. Valdes Roberto Bollela pelas sugestões e disponibilidade em auxiliar o desenvolvimento desse projeto.

À Universidade de São Paulo e todas as pessoas que, direta ou indiretamente, me apoiaram e contribuíram para que tudo isso se concretizasse.

Agradeço a CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) por toda contribuição no programa de pós-graduação.

RESUMO

COSTA, P. S. B. **Análise de custos do MALDI-TOF (espectrometria de massas) em comparação com a tecnologia Vitek 2 Compact em hospital de referência terciária.** 2021. 53 f. Dissertação (Mestrado Profissional em Gestão de Organizações de Saúde) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

As infecções são um grave problema de saúde pública, uma vez que são responsáveis por altos índices de internações e apresentam taxa de mortalidade significativa. Outro problema é quanto ao surgimento de cepas resistentes, que tem sido crescente. Assim, busca-se constantemente diminuir as taxa de mortalidade, internações e evitar o surgimento de cepas resistente. Dentre as formas de reduzir tais taxas está a redução do tempo para o diagnóstico microbiológico, possível por meio de interpretações automatizadas. Dentre as tecnologias utilizadas para identificação microbiológica está o sistema *Matrix Associated Laser Desorption-Ionization – Time of Flight* (MALDI-TOF), que tem sido incorporado em hospitais do mundo todo. Apesar de sua eficiência comprovada existem dúvidas a cerca da sua efetividade e custo benefício quando comparado a outras tecnologias. Este estudo analisou os custos envolvidos na identificação microbiológica e comparação entre os equipamentos VITEK 2 Compact e MALDI-TOF. Para isso foram realizados levantamento de dados dos arquivos eletrônicos do Laboratório de Microbiologia do HCFMRP-USP. O MALDI-TOF possibilita a redução dos custos com o diagnóstico microbiológico de forma significativa, além de reduzir o tempo para liberação do resultado e tomada de decisão por parte da equipe médica. A redução do valor por exame foi de 14% saindo de R\$ 32,24 com o Vitek 2 Compact para R\$ 27,69 com o MALDI-TOF. Levando-se em consideração a quantidade de diagnósticos realizados anualmente, o impacto na redução dos custos seria ainda mais promissor, pois baseado nos dados do ano de 2018 foram realizados cerca de 48.000 exames, onde 11.118 apresentaram resultados positivos prosseguindo com a identificação

microbiológica, com uma redução anual de R\$ 329.194,00. Concluímos que a implementação do MALDI-TOF na rotina do laboratório de microbiologia pressupõe a mesma eficiência diagnóstica que o VITEK2, porém, com redução do tempo e o custo para identificação microbiológica. Esta redução de custos é ainda maior se considerarmos o uso de antibióticos de largo espectro, que teria sua utilização reduzida a partir da identificação precoce de agentes infecciosos relacionados à assistência a saúde.

Palavras-chave: MALDI-TOF; VITEK2 Compact; Incorporação de Novas Tecnologias.

ABSTRACT

COSTA, P. S. B. Cost analysis of MALDI-TOF (mass spectrometry) compared to Vitek 2 Compact technology in a tertiary referral hospital. 2021. 53 f. Dissertation (Professional Master in Management of Health Organizations) - Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

Infections are a serious public health problem, since they are responsible for high rates of hospitalizations and have a significant mortality rate. Another problem is the emergence of resistant strains, which has been growing. Thus, there is a constant attempt to decrease mortality rates, hospitalizations and avoid the emergence of resistant strains. Among the ways to reduce such rates is the reduction of time for microbiological diagnosis, made possible through automated interpretations. Among the technologies used for microbiological identification is the Matrix Associated Laser Desorption-Ionization - Time of Flight (MALDI-TOF) system, which has been incorporated into hospitals worldwide. Despite its proven efficiency, there are doubts about its effectiveness and cost benefit when compared to other technologies. This study analyzed the costs involved in microbiological identification and comparison between the VITEK 2 Compact and MALDI-TOF equipment. For this, data were collected from the electronic files of the Microbiology Laboratory of HCFMRP-USP. The MALDI-TOF makes it possible to significantly reduce the costs of microbiological diagnosis, in addition to reducing the time for the release of the result and decision making by the medical team. The reduction in the value per exam was 14%, from R\$ 32.24 with the Vitek 2 Compact to R\$ 27.69 with the MALDI-TOF. Taking into account the number of diagnoses performed annually, the impact on cost reduction would be even more promising, since based on data from the year 2018, about 48.000 tests were carried out, of which 11.118 presented positive results, proceeding with microbiological identification, with an annual reduction of R\$ 329.194,00. We concluded that the implementation of MALDI-TOF in the routine of the microbiology laboratory presupposes the same diagnostic efficiency as VITEK2, however, with reduced time and cost for microbiological identification. This cost reduction is even greater if we consider

the use of broad-spectrum antibiotics that would have their use reduced due to the early identification of infectious agents related to health care.

Keywords: MALDI-TOF; VITEK 2 Compact; Incorporation of New Technologies.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Valores de exames do laboratório de microbiologia referentes ao ano de 2017	34
Tabela 2	Valores de exames do laboratório de microbiologia referentes ao ano de 2018	35
Tabela 3	Relação de custos gerais referentes aos anos de 2017 e 2018	35
Tabela 4	Relação de custos baseados na quantidade de exames referentes ao ano de 2018	36
Tabela 5	Estimativa de custos utilizando o Maldi-tof	38

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Aparelho Vitek 2 Compact	18
Figura 2	Esquema geral de identificação utilizando MALDI-TOF MS.....	19
Figura 3	Demonstração da técnica utilizada pelo MALDI-TOF MS.....	20
Figura 4	Fluxograma evidenciando a rotina laboratorial utilizando o sistema Vitek 2 Compact na identificação e teste de sensibilidade	32
Figura 5	Fluxograma evidenciando a rotina laboratorial utilizando o sistema MALDI-TOF na identificação e Vitek 2 Compact no teste de sensibilidade	33

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	14
1.1	Vitek 2 Compact	16
1.2	MALDI-TOF	18
1.2.1	Identificação em hemoculturas	21
1.2.2	Carbapenêmicos	23
1.2.3	Fungos	24
1.2.4	Micobactérias	24
1.2.5	Resistência a antibióticos e fatores de virulência	25
1.3	HCFMRP-USP	25
2.	JUSTIFICATIVA	26
3.	OBJETIVOS	27
3.1	Objetivos específicos	28
4.	MATERIAL E MÉTODOS.....	28
4.1	Casuísticas.....	28
4.2	Natureza da pesquisa	29
4.3	Local de estudo	29
4.4	Aspectos éticos	29
4.5	Coleta e análise dos dados	29
4.6	Estratégias de busca	30
4.7	Critérios de inclusão	31
4.8	Critérios de exclusão.....	31
4.9	Demonstração geral de como seria a rotina laboratorial.....	31
5.	RESULTADOS	34
6.	DISCUSSÃO	39
7.	CONCLUSÃO	44
8.	REFERÊNCIAS	45

1. INTRODUÇÃO

Podemos considerar a automação como reflexo da tecnologia e evolução, com o intuito de buscar eficiência e viabilidade nos processos analíticos. As técnicas microbiológicas comumente utilizadas dependem de culturas e testes bioquímicos para identificação, os quais apresentam desvantagens em relação ao risco de interpretações errôneas, interferência por fatores ambientais, tempo no processamento e altos investimentos, no caso de grandes demandas. (NASCIMENTO *et al.* , 2001)

Um grande desafio para chegar a um diagnóstico preciso é identificar o gênero e a espécie do microrganismo, com a utilização dos testes manuais muitas vezes se limita tal especificidade. Alguns exemplos como, a morfologia das colônias nas placas, o tamanho do halo ou até mesmo o aparecimento de outros contaminantes podem confundir no momento da leitura. Outro ponto negativo está relacionado aos custos, ou seja, os insumos envolvidos na identificação manual mostram-se mais elevados, quando em grande demanda no laboratório, comparados ao diagnóstico automatizado. (NASCIMENTO *et al.*, 2001; ANDRADE, 2006).

A dificuldade de economia no mercado atual e as mudanças observadas em ambiente institucional têm exigido das empresas uma série de adequações nas suas estruturas internas e novas adaptações no cenário moderno. Devido à competitividade, busca por produtividade, rapidez e eficiência, a área laboratorial vem oferecendo serviços de qualidade com baixo custo e rapidez, a fim de atender a demanda de cada laboratório. (TOSATO, PILLONETO, SCARIN, 2005).

Diante dos desafios encontrados em ambiente hospitalar, uma grande questão está em alcançar a qualidade e encontrar caminhos para reduzir os custos, melhorar a padronização e eficiência dos seus processos, aumentando assim a produtividade e precisão. Além disso, o conhecimento rápido do perfil de sensibilidade bacteriano reveste-se de fundamental importância, pois pode direcionar a adoção de medidas de controle e prevenção, indicar o tratamento adequado ao paciente e pode auxiliar no controle epidemiológico e

disseminação dos patógenos resistentes envolvidos nas infecções relacionadas à assistência a saúde. (GOMES *et al.* , 2014; RUSCHEL, 2016).

É relevante o fato da necessidade no monitoramento local sobre os agentes antimicrobianos, indicando a escolha correta no tratamento e acompanhamento, a fim de verificar se há resistência adquirida no decorrer dos anos. Portanto, programas como controle de infecção hospitalar e uso consciente de antimicrobianos tem papel fundamental para o bom funcionamento do hospital e na qualidade do atendimento e segurança do paciente. (GOMES *et al.* , 2014; RUSCHEL, 2016).

No decorrer do tempo, o setor de microbiologia tem avançado na maneira de identificação dos microrganismos, a partir de métodos tradicionais, com testes bioquímicos manuais, que levam um tempo maior de diagnóstico até a utilização da automação de técnicas fenotípicas, métodos moleculares ou espectrometria de massa. Com a implantação da automação no laboratório de microbiologia, observamos um aumento na eficiência e rapidez do diagnóstico, acelerando a escolha no tratamento do paciente. Além disso, facilita a demanda de trabalho e potencializa a capacidade analítica. (IDELEVICH *et al.*, 2014).

No caso de infecções da corrente sanguínea, é de extrema importância a rápida identificação do microrganismo, para auxiliar a escolha da terapia antimicrobiana apropriada. No entanto, a identificação comumente utilizada se dá através de hemoculturas, que leva mais de 24 horas para ser concluída e não é capaz de orientar de forma rápida a escolha na terapia antimicrobiana em pacientes com sepse. Portanto, novas metodologias vêm sendo empregadas na melhoria do diagnóstico das infecções da corrente sanguínea, para obter respostas rápidas e auxiliar na decisão precoce da terapia adequada. (IDELEVICH *et al.*, 2014).

Essas novas técnicas de identificação e classificação de microrganismos estão surgindo na tentativa de diminuir os custos e chegar a identificações mais detalhadas. (CAMPANA *et al.*, 2011). Uma delas é o Vitek 2 compact, atualmente utilizada no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP), que se trata de um método automatizado, baseado em reações colorimétricas, contidos em cartões de última geração, utilizando três comprimentos de onda a cada quinze minutos

para interpretação do resultado, além do teste de sensibilidade aos antimicrobianos (TSA), que indica a concentração inibitória mínima (CIM) de cada antimicrobiano testado. (JORGENSEN *et al.*, 2016).

Outro grande avanço na microbiologia é a espectrometria de massa de ionização de dessorção a laser assistida por matriz (MALDI-TOF MS), trata-se de uma técnica de ionização branda utilizada em espectrometria de massa, permitindo a análise de biomoléculas (biopolímeros tais como o DNA, proteínas, peptídeos e açúcares) e grandes moléculas orgânicas (tais como polímeros, dendrímeros e de outras macromoléculas), que tendem a ser frágeis e se fragmentam quando são ionizadas por métodos de ionização convencionais. Atualmente esse sistema tem sido comumente utilizado em laboratórios de grandes demandas, auxiliando no fluxo de trabalho, proporcionando rapidez, eficiência e confiabilidade no diagnóstico. (JORGENSEN *et al.*, 2016). A seguir encontram-se descritas as duas tecnologias, a fim de conhecer detalhadamente cada uma delas.

1.1 Vitek 2 Compact

Trata-se do primeiro sistema de identificação automatizado que se disponibilizou para laboratórios clínicos há mais de 40 anos. Acontece por utilizações de cartões plásticos com diversas reações bioquímicas que promove a identificação do microrganismo. (JORGENSEN *et al.*, 2016).

Essa técnica permite também analisar o perfil de sensibilidade, que contam com concentrações de antimicrobianos conhecidas, organizadas em 45 poços, indicando a CIM (Concentração Inibitória Mínima) e avalia se a cepa é sensível, intermediária ou resistente ao antimicrobiano testado. A leitura ocorre por fotometria, por medidas turbidimétricas do crescimento bacteriano, realizadas de hora em hora, onde é medida a luz transmitida em cada poço, incluindo o poço controle de crescimento. (PAIVA, 2010).

Com base nesse sistema, foram criados outros dois modelos a partir de adaptações do original, sendo o Vitek 2, o qual possui algumas diferenças em relação ao teste de sensibilidade aos antibióticos (TSA), após as etapas de recebimento da amostra até chegar ao isolado. A técnica prossegue através da

transferência de colônias puras em um tubo contendo três mililitros de salina com o auxílio de um swab, em seguida é ajustada a turvação na escala 0,5 de Mac Farland, utilizando um medidor de turbidez chamado DensiChek, posteriormente, com o auxílio de uma pipeta é transferido para outro tubo contendo a mesma quantidade de salina um volume padronizado para gram positivo, gram negativo ou fungos. (PAIVA, 2010; PINCUS, 2006).

Os cartões de identificação e sensibilidade são introduzidos nos tubos contendo a suspensão, em um rack especial (cassete), podendo acomodar até 10 testes (5 identificações e 5 sensibilidades). O cassete preenchido é colocado manualmente em uma estação de câmara de vácuo. Após a aplicação do vácuo, o ar é reintroduzido na estação, a suspensão do organismo é forçada através do tubo de transferência para microcanais que enchem todos os poços dos testes. (PAIVA, 2010; PINCUS, 2006).

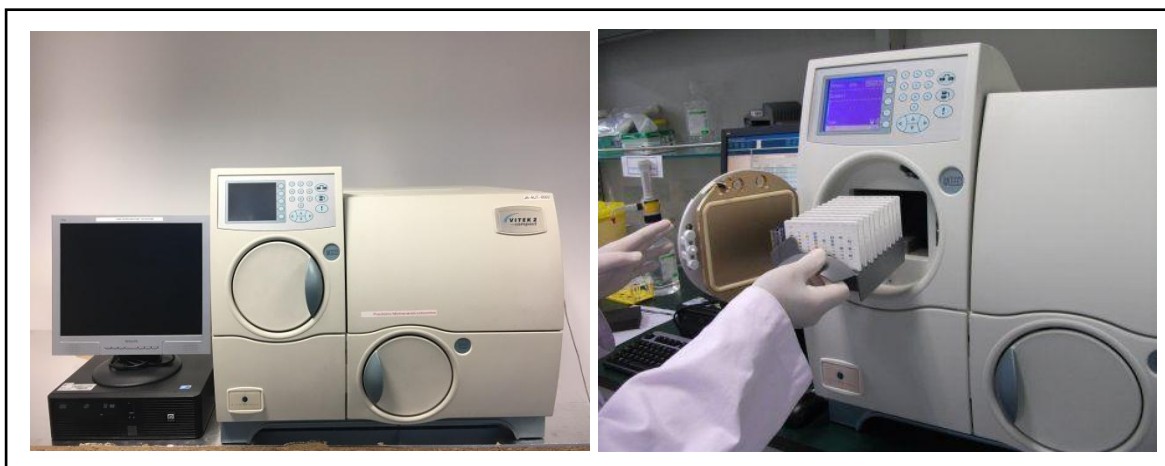
Os dados dos testes de um organismo desconhecido são comparados com o respectivo banco de dados para determinar um valor quantitativo para a proximidade de cada taxa dos valores de referência. Se um padrão de identificação único não é reconhecido, uma lista de organismos possíveis é fornecida, ou a tensão está determinada a estar fora do escopo do banco de dados. O VITEK[®] 2 Compact, tecnologia comumente utilizada nos laboratórios, não difere as outras versões quanto a técnica, trata-se de uma adaptação compacta do Vitek 2. (PAIVA, 2010; PINCUS, 2006).

Possui as vantagens em oferecer melhoria no desempenho analítico, promovendo maior sucesso terapêutico, com resultados de identificação microbiana confiável (ID) juntamente aos testes de sensibilidade aos antibióticos (TSA). É capaz de reconhecer padrões de resistência bacteriana, promove menor investimento financeiro quando comparado com as demais versões, abrange demandas menores no setor de microbiologia, aumenta a produtividade e segurança na identificação, possui rastreabilidade com cartões de código de barra e entrada para banco de dados personalizados. (PAIVA, 2010).

Como desvantagens, o sistema Vitek pode apresentar falha na indicação correta em relação ao reconhecimento do microrganismo ou pode indicar as possíveis opções de identificação, ficando a critério do profissional proceder na escolha da bactéria, frente às informações fornecidas dos testes

de sensibilidade aos antibióticos, estado clínico do paciente, morfologia da cepa, etc. Em alguns casos não fornece resultados exatos da CIM; não apresentam boa conformidade em relação à detecção da expressão de certos mecanismos de resistência, principalmente os induzíveis; incertezas quanto ao TSA de microrganismos fastidiosos, devido sua grande exigência nutricional que varia no tempo e condições de crescimento, falta de acurácia no TSA de determinados microrganismos, como por exemplo, *Streptococcus pneumoniae*, sendo necessário a utilização do antibiograma manual; é incapaz de realizar identificações de Micobactérias e não determina diagnósticos detalhadamente. (ANVISA, 2008; AZEVEDO *et al.*, 2013).

Figura 1: Aparelho Vitek 2 compact.



Fonte: <https://www.exapro.com/biomerieux-vitek-2-compact-p00324088/>.

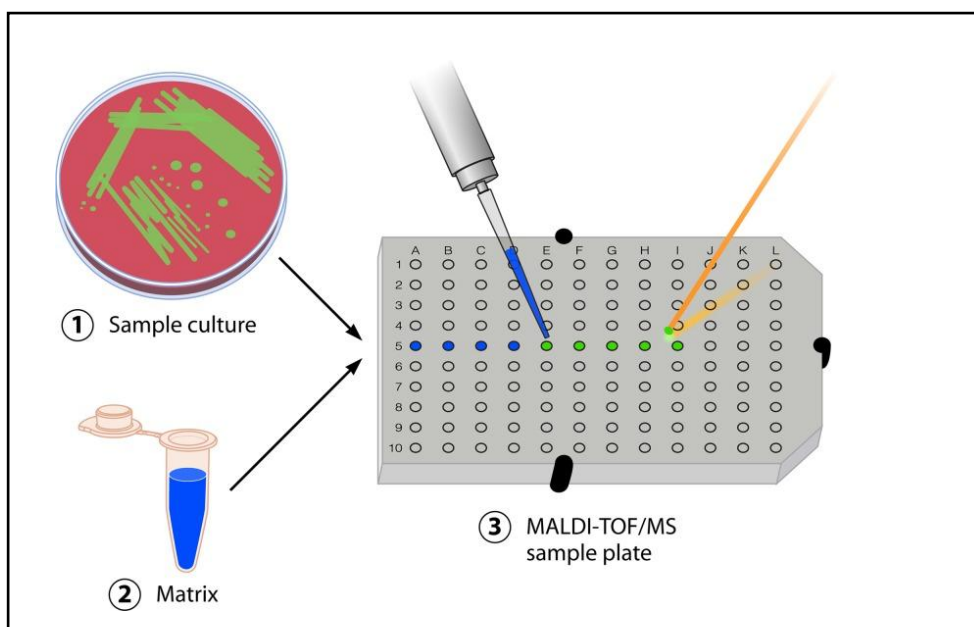
1.2 MALDI-TOF

Uma nova tecnologia vem sendo incorporada, devido seu desempenho em termos de qualidade, trata-se da técnica de espectrometria de massa MALDI-TOF (*Matrix Associated Laser Desorption-Ionization – Time of Flight*). Consiste num sistema no qual material biológico (uma colônia ou um concentrado de hemocultura) é colocado em uma placa em que há a matriz polimérica. Isso é irradiado com um laser que vaporiza a amostra e há ionização de várias moléculas, que são aspiradas num tubo de vácuo e levadas

a um detector, conforme a molécula, o tempo de chegada ao detector (*time of flight*) é diferente. Isso é colocado em um gráfico, dando vários picos e, para cada espécie bacteriana ou fúngica, obtém-se um gráfico específico. Uma base de dados computadorizada interpreta e fornece o resultado, tudo com muita rapidez. (LOBÃO, 2014; PAIM, 2013).

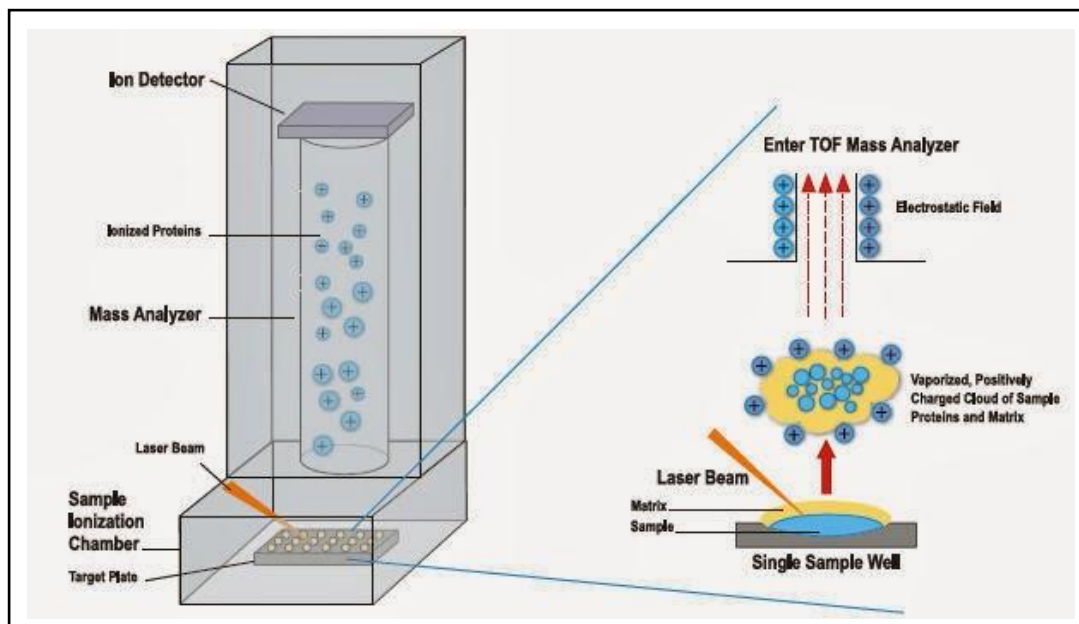
Permite diagnósticos complexos, como, por exemplo, a especiação correta dos estafilococos coagulase negativos, diagnóstico de fungos de importância médica e de micobactérias. (PASTERNK, 2012; COSTA, 2015).

Figura 2: Esquema geral de identificação utilizando MALDI-TOF MS.



Fonte: Clark *et al.*, (2013).

Figura 3: Demonstração da técnica utilizada pelo equipamento MALDI-TOF MS.



Fonte: Biomedicina em ação. Disponível em:

<http://www.biomedicinaemacao.com.br/2013/11/maldi-tof-nova-tecnologia-no.html>

Uma das principais vantagens desta tecnologia é a agilidade na obtenção dos resultados, cerca de 30 minutos. Existe a possibilidade de utilizar células intactas de microrganismos retiradas diretamente das colônias em placas de cultivo ou de amostras de hemoculturas em meio líquido, o que reduziria ainda mais o tempo. Essas células intactas, denominadas ICM-MS, (*intact cell MALDI-TOF*), produzem proteínas peculiares de cada espécie, funcionando com uma impressão digital ("*fingerprinting*"), onde pode comparar-se aos espectros previamente identificados e conservados no banco de dados.

O MALDI-TOF também oferece como vantagem a utilização de apenas uma pequena quantidade de um organismo, tipicamente uma fração de uma única colônia de placas de cultura primária para ser utilizada na análise, e ao comparar-se com o método empregado atualmente, são necessários um inóculo e testes bioquímicos convencionais, o que leva tempo elevado no procedimento. (GE *et al.*, 2017).

Além disso, resíduos biológicos gerados diariamente a partir de culturas microbianas e análises laboratoriais podem afetar a saúde humana e

ocasionar altos custos de gerenciamento de resíduos, no entanto, com a espectrometria de massa, esses resíduos são diminuídos por utilizarem pouco material em relação à outra tecnologia. Enfim, a rápida identificação de microrganismos pode contribuir no tratamento precoce de pacientes usando uma terapia antimicrobiana mais apropriada, diminuindo custos com antibióticos de largo espectro, melhorando assim os resultados dos pacientes, reduzindo o potencial de microrganismos para desenvolver resistência antimicrobiana e diminuindo a mortalidade em pacientes com bacteremia e sepse. (GE *et al.*, 2017).

Como desvantagens, o sistema MALDI-TOF necessita de um extenso banco de dados (*databases*), em função da existência de espécies raras, caso contrário, pode correr o risco de não serem distinguidas pelas ferramentas disponíveis nas plataformas comerciais; utiliza-se exclusivamente isolados clínicos, sendo impossível o uso de isolados ambientais; dificuldade de análise de microrganismos com parede espessa, como alguns fungos filamentosos e possui apenas mecanismo de identificação, o qual não permite a obtenção do teste de sensibilidade aos antibióticos (TSA). (VEEN *et al.*, 2010).

Bactérias dos gêneros enterococos e estreptococos hemolíticos foram identificados corretamente, porém estreptococos do grupo viridans e pneumococos apresentaram limitações no banco de dados, pois em 50% dos isolados de *Streptococcus pneumoniae* foram identificados indevidamente como *Streptococcus parasanguinis*, portanto, é fundamental que o banco de dados contenha amplos espectros de espécies para diagnósticos precisos e confiáveis. (VEEN *et al.*, 2010).

1.2.1 Identificação em hemoculturas

Infecção da Corrente Sanguínea (ICS) pode ser descrita como primária e secundária, a primária são infecções sistêmicas graves, como sepse e bacteremia, sem foco primário identificável. Secundária, são as que ocorrem no acesso vascular, com ou sem repercussão sistêmica. Normalmente, as causas de Infecção da Corrente Sanguínea (ICS) são adquiridas a partir de dispositivos intravasculares (19%), trato geniturinário (17%), trato respiratório

(12%), intestino e peritônio (5%), pele (5%), trato biliar (4%), abscesso intra-abdominal (3%), outros sítios (8%) e de sítios desconhecidos (27%). (CANDIDO *et al.*, 2012).

As infecções da corrente sanguínea (ICS) estão relacionadas a altas taxas de mortalidade, portanto é necessário identificar com rapidez e precisão o patógeno envolvido e adequar-se a terapêutica correta, principalmente em pacientes do centro de terapia intensivo (CTI), onde são monitorados continuamente e possuem estado clínico mais complexo. (CANDIDO *et al.*, 2012).

Uma das formas de diagnóstico da ICS se dá pela hemocultura, que visa identificar a presença de microrganismos no sangue, sendo de grande importância sua identificação microbiológica e seu respectivo teste de sensibilidade. É preciso um determinado tempo de incubação da amostra e caso seja positiva, é necessário a realização de testes laboratoriais manuais ou automatizados na identificação. (CANDIDO *et al.*, 2012).

A hemocultura é um dos exames mais importantes para o auxílio no diagnóstico de sepse, portanto, diversas metodologias estão disponíveis no mercado a fim de aprimorar o diagnóstico, elevando a qualidade e rapidez. Normalmente é iniciada a terapia empírica, abrangendo diversos medicamentos, juntamente com o auxílio da coloração de Gram, no entanto, a coloração não permite distinguir se o microrganismo é um patógeno significativo ou apenas contaminante e o tratamento é continuado até que o diagnóstico seja realizado. (CANDIDO *et al.*, 2012).

Portanto o MALDI-TOF revolucionou o método de diagnóstico, promovendo identificação direta da amostra em caso de líquidos habitualmente estéreis como sangue ou líquido cefalorraquidiano e reduzindo o tempo de identificação. Como resultado, a terapia empírica é reduzida, diminuindo o custo hospitalar nos antibióticos, a taxa de mortalidade tende a cair devido ao início do tratamento rápido e adequado ao patógeno e estadia do paciente também pode ser reduzida por conta da rapidez e eficiência do tratamento. (CANDIDO *et al.*, 2012).

1.2.2 Carbapenêmicos

A utilização desta tecnologia pode gerar um avanço principalmente em líquidos habitualmente estéreis, como análise direta de infecções da corrente sanguínea, diminuindo tempo no diagnóstico e a redução dos antibióticos utilizados no tratamento empírico, assim como os carbapenêmicos, consequentemente poderia reduzir a disseminação de bactérias multirresistentes.

Segundo Sakarikou *et al.*, (2017), a tecnologia de identificação se mostrou eficaz no diagnóstico de Enterobactérias produtoras de carbapenemase, principalmente da espécie *Klebsiella pneumoniae*. Trata-se de bactérias que possuem um gene produtor da enzima que confere resistência aos carbapenêmicos (Ertapenem, Imipenem, Doripenem e Meropenem) e outros Betalactâmicos. Surgiu por conta das mutações genéticas, em que a bactéria desenvolveu resistência aos antibióticos, como mecanismo de sobrevivência. Estão associadas a infecções nosocomiais e altas taxas de mortalidade e é de extrema importância sua rápida identificação a fim de ajustar a terapia correta e evitar o alastramento deste microrganismo.

Outro estudo realizado por Gaibani *et al.*, (2018) também validou o método, afirmando ser eficiente, rápido, rentável e inovador na identificação de KPC, mas ressalta que em resultados negativos ainda devem ser confirmados com teste confirmatórios adicionais.

Um estudo realizado por Delpont *et al.*, (2017) avaliou a efetividade do equipamento e concluiu que houve uma redução de tempo na identificação de aproximadamente 16 horas, além disso, foi realizado o ajuste da terapia adequada cerca de 20 horas antes, quando comparado com metodologias convencionais.

Os medicamentos do grupo de carbapenêmicos sempre foram drogas de última escolha em tratamentos de infecções graves por bactérias Gram-negativas, no entanto, há vários estudos descritivos abordando mecanismos de resistência, cujo principal é a produção de enzimas capaz de degradar os carbapenêmicos, chamadas de carbapenemasas. Vale ressaltar que infecções por enterobactérias, produtoras destas enzimas estão relacionadas a altas

taxas de mortalidade, devido sua alta propagação e facilidade de transmissão, além da limitação de alternativas de tratamento. Por esse motivo, é fundamental a detecção precoce dessas enzimas em pacientes hospitalizados. (Gaibani *et al.*, 2018)

1.2.3 Fungos

Outro fator importante é a identificação de fungos, principalmente leveduras, dentre várias espécies descritas, as do gênero *Candida* são os maiores agentes de infecção hospitalar e representam um desafio para a sobrevivência de pacientes com doenças graves e aqueles em período pós-operatório. Portanto é essencial a detecção fúngica, com rapidez e precisão, e a tecnologia em questão se mostrou eficaz são amplamente utilizados em laboratórios de microbiologia. Segundo estudos, com o sistema MALDI-TOF houve confiabilidade e eficiência no isolamento das espécies de *Candida*, principalmente não-albicans, que possuem maiores limitações em relação ao diagnóstico em nível de espécie, quando comparado com o sistema Vitek 2 compact. (RAVVA *et al.*, 2017)

1.2.4 Micobactérias

A identificação de micobactérias se dá na maior parte por metodologias as quais levam um elevado tempo, técnicas como, Tubo Indicador de Crescimento Mycobacteriano (MGIT) que levam de uma a duas semanas para indicar positividade, cultura em meio sólido (Lowenstein-Jensen) possui crescimento até sessenta dias e o Teste Rápido Molecular, que envolve do seu processamento até o diagnóstico final cerca de três horas, possui alta sensibilidade, porém é incapaz de monitorar o controle de tratamento. Segundo estudos, a espectrometria de massa MALDI-TOF é um método preciso de identificação de micobactérias, sua simplicidade, velocidade e a disponibilidade econômica o tornam adequado para a identificação em um laboratório de rotina. Segundo estudos, as cepas de *Mycobacterium avium* subsp *paratuberculosis* (MAP) são diferenciadas entre si e de várias espécies de micobactérias, esse sistema pode ser usado na classificação e nas correções

de MAP e na fonte de rastreamento dos agentes patogênicos. (RAVVA *et al.*, 2017; VEEN *et al.*, 2010).

1.2.5 Resistência a antibióticos e fatores de virulência

Estudos mostraram a capacidade da espectrometria de massa na identificação de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina, que trata-se de um tipo de *Staphylococcus aureus* resistente a maioria dos antibióticos betalactâmicos, a penicilinas (por exemplo, meticilina, oxacilina) e a cefalosporinas. Com a identificação rápida do MALDI-TOF é possível substituir os testes de sensibilidade a oxacilina ou cefoxitina em uma primeira abordagem, principalmente em hemoculturas, que é possível a análise da amostra direta. Alguns mecanismos de resistência que dependem de mutações de proteínas de ligação, como à penicilina G ou topoisomerase que confere resistência a quinolonas, ainda se limitam a tal identificação pela espectrometria de massa, porém é possível o rápido diagnóstico de várias enzimas bacterianas, como beta-lactamases, metilases e bombas de efluxo. (BIZZINI *et al.*, 2010).

1.3 HCFRMP-USP

O Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP) se localiza no interior do estado de São Paulo e é referência em atendimento em saúde. Trata-se de uma autarquia que é mantida pelo governo do estado de São Paulo, vinculada à Secretaria de Estado da Saúde (Decreto Estadual n. 26.920, de 18/3/87) associada à Universidade de São Paulo. Promove assistência, ensino e pesquisa científica em conjunto com as demais unidades da Universidade. (CREMESP, 2017).

Referência terciária em quatro Departamentos Regionais de Saúde do Estado de São Paulo (DRS) – Ribeirão Preto, Franca, Barretos e Araraquara, envolvendo cerca de 90 municípios, com uma população estimada em 4

milhões de habitantes. Além da unidade principal HC Campus, o hospital conta também com a Unidade de Emergência. (CREMESP, 2017).

O HCFMRP-USP possui 815 leitos gerais, 105 leitos de UTI, 569 consultórios, 36 salas de cirurgias, 22 laboratórios, 67 salas de aulas e 1 auditório. No ano de 2018 foram realizadas 722.513 consultas, 35.418 internações e 3.211.382 exames laboratoriais. Dentre os 22 laboratórios, temos o laboratório de Microbiologia, que recebe todos os espécimes clínicos enviados para cultura bacteriana do hospital, onde se utiliza o sistema automatizado VITEK[®]2 na identificação microbiológica, sendo dois equipamentos no laboratório de rotina e um na unidade de emergência, onde são realizados cerca de 60.000 exames, além de 11.133 testes de sensibilidade aos antimicrobianos, tendo por base dados do ano de 2017.

2. JUSTIFICATIVA

Existem evidências na literatura de que o MALDI-TOF oferece redução de custos destinados ao diagnóstico bacteriano, além disso, existe maior agilidade no processamento da amostra.

Com a utilização do MALDI-TOF o tempo para identificação do microrganismo pode ser até 24 horas menor, quando comparado com o VITEK 2 Compact, essa redução de tempo pode atingir no ajuste precoce da antibióticoterapia, consequentemente reduzir a taxa de mortalidade.

A adequação terapêutica também evita o impacto negativo sobre a flora microbiana dos pacientes, e no ambiente hospitalar pode contribuir para evitar o surgimento de cepas multirresistentes. O que além de benéfico aos pacientes também é esperado pelas autoridades e gestores das unidades de saúde.

Autores como Ferreira *et al.* (2017), Prates *et al.* (2018), De castro *et al.* (2020) e Silva *et al.* (2020) citam em seus trabalhos a importância da identificação precoce dos agentes infecciosos e também a importância da redução dos índices de infecção hospitalar, principalmente por cepas resistentes.

A agilidade na identificação também impacta nos custos do tratamento, pois, de imediato se utiliza antibióticos de largo espectro, com associações em

um tratamento inicialmente empírico, com a identificação rápida e correta a antibióticoterapia será específica, reduzindo o desperdício.

Existem fatores que podem dificultar a identificação dos microrganismos e conseqüentemente ocasionar demora na identificação, como, contaminação na amostra e falhas na identificação correta da espécie, por conta disso é necessário repetir o procedimento para que se tenha um resultado fidedigno.

Segundo dados fornecidos pelo HCFMRP-USP os custos com repetições dos testes de identificação seriam cerca de R\$3.900,00 por ano, enquanto que utilizando o MADI-TOF estima-se que esse valor seria menos da metade. Ou seja, diminuir o número de repetições é de extrema importância, tanto para a gestão do hospital, quanto para os pacientes, visto que é possível que se tenha redução de custos, queda na taxa de mortalidade e diminuição das complicações nos casos clínicos dos pacientes ocasionadas pela demora na identificação.

Observa-se que nos últimos três anos a maioria dos principais hospitais públicos e laboratórios de grande porte no Brasil já incorporaram o MALDI-TOF em sua rotina laboratorial, obtendo excelentes resultados.

Face ao exposto e a importância de se obter dados concretos sobre os benefícios do uso do MALDI-TOF, este estudo apresentará evidências sobre os benefícios e vantagens da aplicação desta nova tecnologia.

De modo que o estudo possibilitará aos gestores das unidades de saúde, hospitais, clínicas e laboratórios maior clareza sobre a eficiência do equipamento em questão. Além disso, o estudo também é importante para comunidade acadêmica, profissionais e demais interessados na temática.

3. OBJETIVO

Analisar os custos envolvidos na identificação microbiológica baseado em informações fornecidas pelo Laboratório de Microbiologia do HCFMRP-USP em relação à técnica atualmente utilizada, o equipamento VITEK 2 Compact e associado a informações disponíveis na literatura, a fim de comparar com a nova tecnologia do cenário atual, MALDI-TOF.

3.1 Objetivos específicos

- Elaborar uma revisão descritiva da literatura com informações referentes aos equipamentos MALDI-TOF e Vitek 2 Compact.
- Analisar a relação de exames e os custos gerados pelo equipamento Vitek 2 Compact do laboratório de microbiologia do HCFMRP-USP.
- Calcular a estimativa de custos para o equipamento MALDI-TOF utilizando a mesma demanda de exames do Vitek 2 Compact.
- Subsidiar decisão do HCFMRP-USP para incorporação do MALDI-TOF.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Casuísticas

Trata-se de um estudo que buscou avaliar os custos de duas estratégias de identificação microbiológica e destacar qual seria a opção que teria maior ganho ao laboratório, hospital e ao paciente.

Os dados foram coletados e analisados comparando dois sistemas automatizados de identificação de microrganismos em espécimes clínicos de pacientes do HCFMRP-USP, o Vitek 2 Compact e MALDI-TOF. Foram abordados os seguintes aspectos: Relação de exames realizados nos anos de 2017 e 2018 no laboratório de microbiologia do HCFMRP-USP, insumos para realização dos testes, materiais de uso pessoal utilizados pelos funcionários (máscaras, luvas, sabonetes, etc.), materiais de uso laboratorial (placas, ponteiras, pipetas descartáveis, etc.) e despesas em geral como contas de água, energia elétrica e telefone.

4.2 Natureza da pesquisa

O presente estudo classifica-se como descritivo.

Segundo Perovano (2014), o processo descritivo visa à identificação, registro e análise das características, fatores ou variáveis que se relacionam com o fenômeno ou processo. Esse tipo de pesquisa pode ser entendido como um estudo de caso onde, após a coleta de dados, é realizada uma análise das relações entre as variáveis para uma posterior determinação dos efeitos resultantes em uma empresa, sistema de produção ou produto.

4.3 Local de estudo

O estudo foi realizado no laboratório de microbiologia do HCFMRP-USP.

4.4 Aspectos éticos

O estudo foi submetido à Comissão de Ética em Pesquisa do HCFMRP-USP, pela plataforma Brasil e aprovado, sob o número 3.151.587 (ANEXO A).

Para acesso aos dados foi obtida mediante anuência dos responsáveis pelo por cada setor. Além disso, a integridade dos dados foi preservada.

4.5 Coleta e análise dos dados

Os dados foram obtidos por meio Sistema Operacional do HCFMRP-USP, especificamente nos arquivos digitais do software laboratorial Lis® utilizado pelo laboratório de microbiologia do HCFMRP-USP.

Fornecidos pelo setor de custos, que contabilizou os valores envolvendo a quantidade de exames realizados no laboratório de microbiologia de acordo com cada setor, sendo eles: Coprocultura, cultura para anaeróbios, culturas em geral para aeróbios, micobactérias, hemocultura, micologia e urocultura.

Também disponibilizaram despesas em geral como: contas de água, energia e telefone. Materiais de uso pessoal: máscaras, toucas, sabonete líquido, papel toalha, luvas, avental, óculos de proteção e álcool. E por fim, materiais de uso coletivo utilizados pelos funcionários do setor, como:

ponteiras, lâminas, corantes, swabs, alças descartáveis, meio de cultura, e frascos de hemocultura.

Ressalta-se que a busca no sistema ocorreu com auxílio dos profissionais responsáveis pelos setores.

A análise dos dados foi realizada pela autora com auxílio do programa Excel. A tabulação dos dados e resultados também foi realizada pela autora nos programas Word e Excel. Determinando-se o valor por exame utilizando o Vitek 2 Compact, e posterior estimativa de quanto seria o valor utilizando-se o MALDI-TOF, para isso foi necessária a obtenção de complementares fornecidos pela empresa Shimadzu, empresa proprietária do MALDI-TOF.

Para chegar até o valor por exame utilizando os dois equipamentos foi necessário a somatória de todas as despesas de uso material, pessoal, despesas em gerais geradas pelo laboratório, manutenção do aparelho e depreciação de bens. O valor total foi dividido pela quantidade de exames realizados no Vitek 2 Compact, no ano de 2018, obtendo-se uma estimativa do valor por exame. O método para estimativa utilizando o Maldi-tof foi a mesma, porém os custos com materiais e gastos em gerais são menores, obtendo-se um valor por exame menor, em comparação com o Vitek 2 Compact.

Além disso, foi calculado o fluxo de caixa utilizando o Maldi-tof, onde seria necessário um investimento maior apenas no primeiro ano, devido ao custo de aquisição, nos próximos nove anos seguiria o custo de depreciação que seria de dez anos e estima-se que a taxa interna de retorno seria de 47%, ou seja, um payback em três anos.

4.6 Estratégias de busca

Foi realizada uma busca literária de artigos indexados nas bases eletrônicas, publicados em língua portuguesa e inglesa, sem limitação por data de publicação, utilizando como palavras chave MALDI-TOF, Vitek 2 Compact, automação no laboratório de microbiologia e espectrometria de massa.

4.7 Critérios de inclusão

Foram incluídos os artigos que tinham como desfecho a eficiência e economia do equipamento MALDI-TOF comparado com as demais tecnologias de identificação de microrganismos. Os estudos deveriam conter informações técnicas do equipamento, rapidez e qualidade na identificação e redução nos custos envolvidos em todo processo de análise microbiológica.

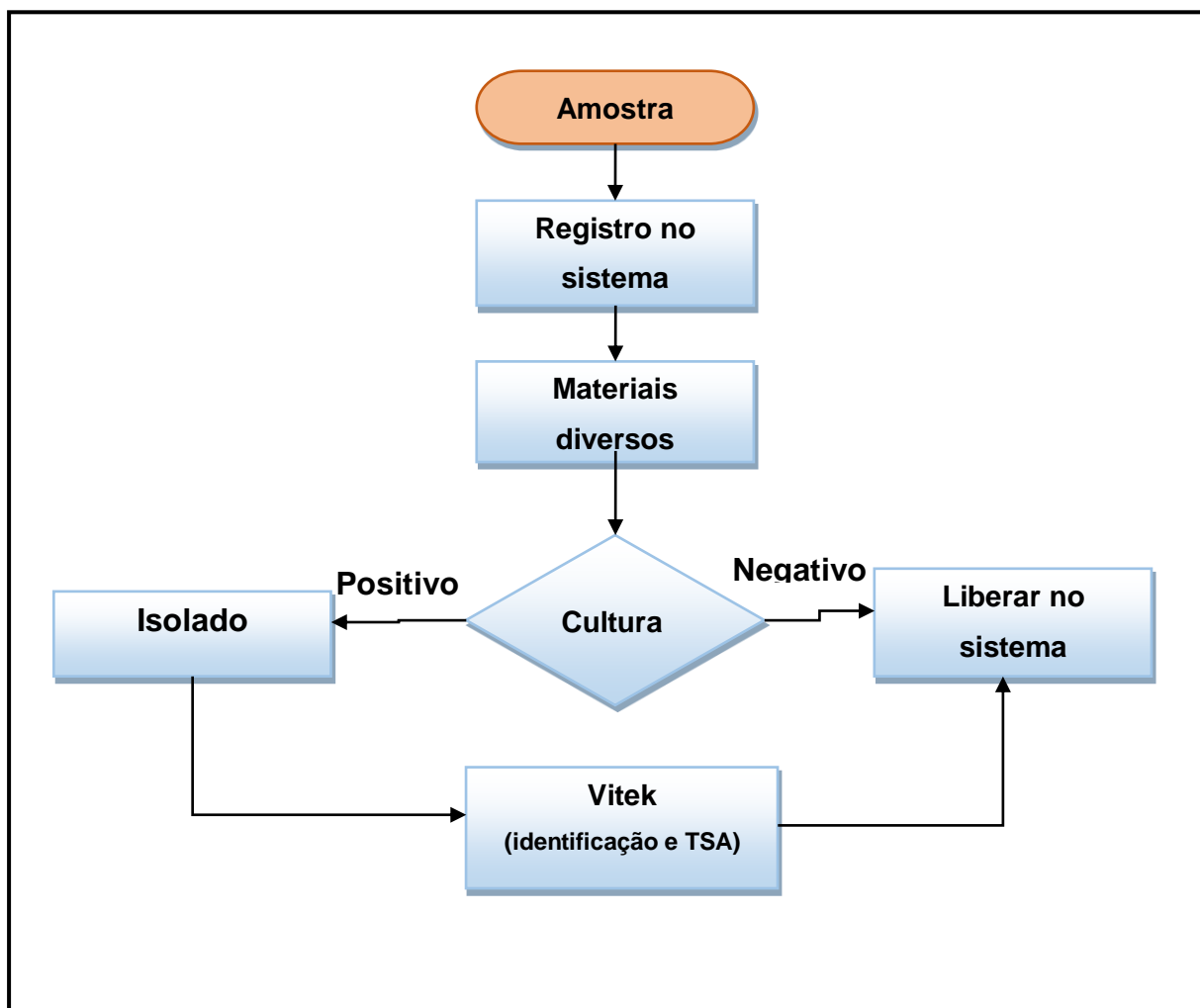
4.8 Critérios de exclusão

Foram excluídos os artigos que não relacionavam o MALDI-TOF em comparação de duas ou mais tecnologias ou que não avaliasse seu desempenho e economia, além disso, foram excluídos trabalhos que utilizasse o equipamento com outro intuito que não fosse identificação de microrganismos e seus mecanismos de resistência, como por exemplo, identificação fenotípica, sequenciamento de genes ou análise de soro ou plasma em marcadores de doenças.

4.9 Demonstração geral de como seria a rotina laboratorial

Avaliando se seria viável todo o processo envolvido no diagnóstico microbiológico, utilizando a tecnologia MALDI-TOF na identificação e o sistema VITEK[®]2 Compact para realização do teste de sensibilidade aos antimicrobianos, foi elaborado um fluxograma para evidenciar todo processo, reduzindo a etapa de cultura até chegar ao isolado, conforme a figura 4 e 5.

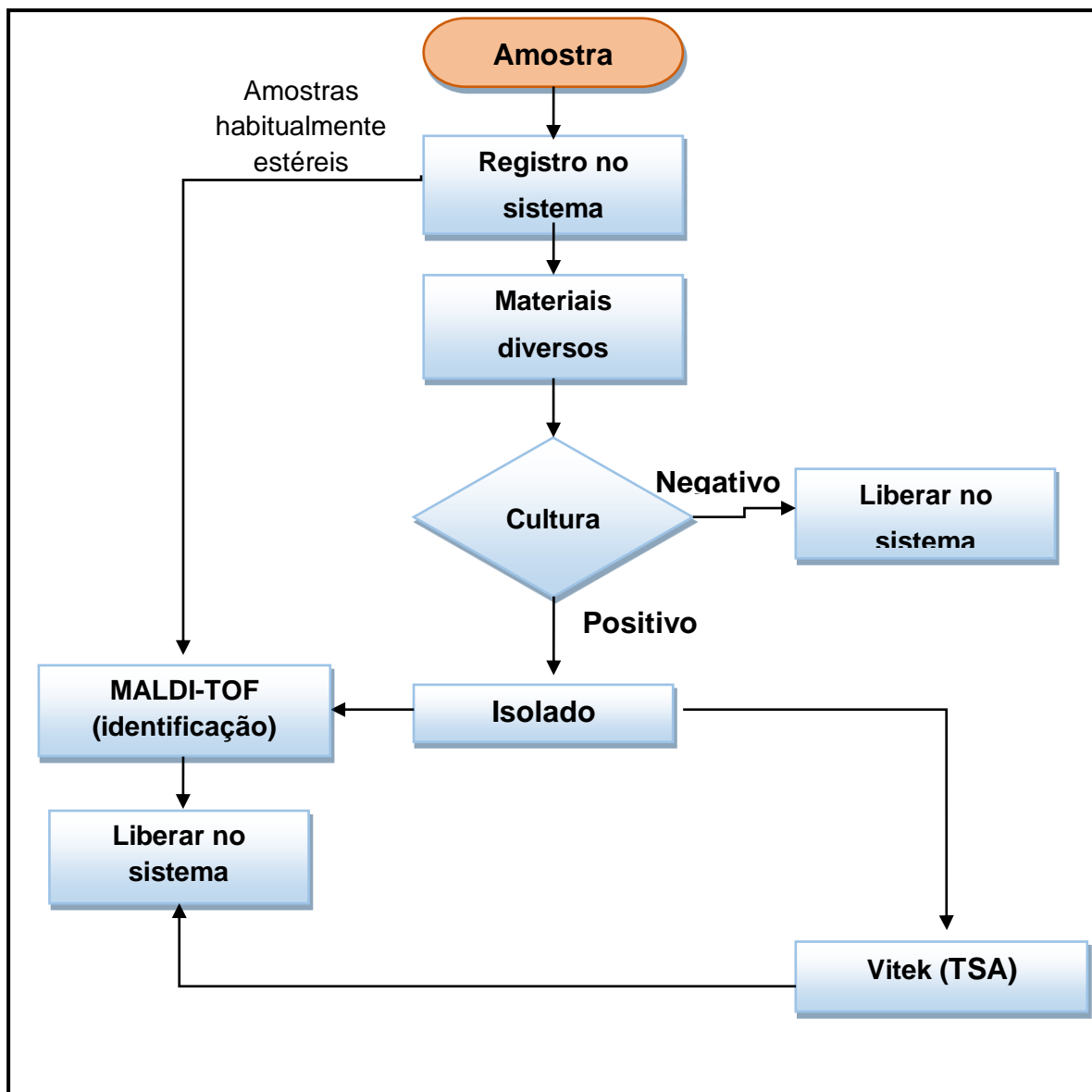
Figura 4: Fluxograma evidenciando a rotina laboratorial utilizando o sistema Vitek 2 Compact na identificação e teste de sensibilidade.



Fonte: O autor (2020).

Com a utilização do equipamento atualmente utilizado Vitek 2 Compact a amostra é encaminhada ao laboratório de microbiologia, registrada no sistema LIS, diversos tipos de materiais são recebidos e semeados no meio de cultura específico para cada espécime clínico, incubados no mínimo 24 horas, se não apresentar crescimento de microrganismos é liberado no sistema, caso contrário, se houver um isolado é necessário realizar a identificação e teste de sensibilidade, o que leva no mínimo mais 24 horas e então é liberado no sistema.

Figura 5: Fluxograma evidenciando a rotina laboratorial utilizando o sistema MALDI-TOF na identificação e Vitek 2 Compact no teste de sensibilidade.



Fonte: O autor (2020).

Com a possível incorporação do equipamento MALDI-TOF a amostra é encaminhada ao laboratório de microbiologia, registrada no sistema LIS, diversos tipos de materiais são recebidos, porém em materiais habitualmente estéreis (como líquido e hemocultura) é possível realizar a identificação direta da amostra, sem a necessidade da etapa de cultura, o que renderia tempo e materiais de processamento. Além disso, o tempo de identificação a partir do isolado seria no mínimo seis minutos e os testes de sensibilidades ainda

seriam realizados pelo Vitek 2 Compact, no entanto reduziria o número de equipamentos, impactando também nos custos gerados pelo laboratório.

5 RESULTADOS

Foram avaliados os gastos de uso material e pessoal de acordo com a quantidade de exames realizados nos anos de 2017 e 2018, fornecidos pelo setor de custos do HCFMRP-USP, conforme as tabelas 1 e 2, que constam os diversos exames realizados no laboratório de microbiologia, a quantidade efetuada de cada procedimento, o valor gasto em materiais utilizados em cada exame, como por exemplo, o uso de ponteiras, lâminas, corantes, swabs, meio de cultura, frascos de hemocultura e alças descartáveis e os materiais de uso pessoal, ou seja, os insumos de trabalho utilizado pelos funcionários do laboratório, como máscaras, toucas, avental, sabonete, papel toalha, luvas, óculos de proteção e álcool.

Tabela 1: Valores dos principais exames de identificação de microrganismos do laboratório de microbiologia HCFMRP-USP do ano de 2017.

Procedimento	Quantidade	Custos		
		Material (R\$)	Pessoal (R\$)	Total (R\$)
COPROCULTURA	858	20,68	30,86	51,54
CULTURA PARA ANAEROBIOS	503	36,37	30,86	67,24
CULTURAS EM GERAL AEROBIOS	8.278	24,29	14,15	38,44
DIAGNÓSTICO DE MICOBACTERIAS	4.066	39,24	6,28	45,52
HEMOCULTURA	14.443	24,31	15,33	39,64
MICOLOGIA	3.772	24,66	7,07	31,73
UROCULTURA	17.611	2,05	15,33	17,38

Fonte: Sistemas HC - Unidade Orçamentária.

Tabela 2: Valores dos principais exames de identificação de microrganismos do laboratório de microbiologia HCFMRP-USP do ano de 2018.

Procedimento	Quantidade	Custos		
		Material (R\$)	Pessoal (R\$)	Total (R\$)
COPROCULTURA	675	19,91	33,60	53,51
CULTURA PARA ANAEROBIOS	471	35,92	33,60	69,52
CULTURAS EM GERAL AEROBIOS	9.074	25,02	13,72	38,74
DIAGNÓSTICO DE MICOBACTERIAS	3.942	40,38	6,00	46,38
HEMOCULTURA	15.509	25,07	14,91	39,98
MICOLOGIA	4.256	24,95	6,83	31,78
UROCULTURA	17.865	2,01	14,91	16,91

Fonte: Sistemas HC - Unidade Orçamentária.

Além disso, há os custos gerados pelo laboratório, como as contas de água e esgoto, energia, telefone, manutenção, depreciação e despesas diversas, conforme a tabela 3 abaixo.

Tabela 3: Relação de custos gerais nos anos de 2017 e 2018.

ÍTENS	Custos	
	2017	2018
Água e Esgoto	R\$ 2.070,61	R\$ 1.322,49
Energia Elétrica	R\$ 70.855,45	R\$ 72.102,39
Telefone	R\$ 281,70	R\$ 220,23
Contratos de Manutenção	R\$ 9.708,81	R\$ 26.276,66
Depreciação de Bens	R\$ 30.224,07	R\$ 30.564,30
Despesas Diversas – FAEPA	R\$ 3.375,86	R\$ 3.966,04
Total	R\$ 116.516,49	R\$ 134.452,10

Fonte: Sistemas HC - Unidade Orçamentária.

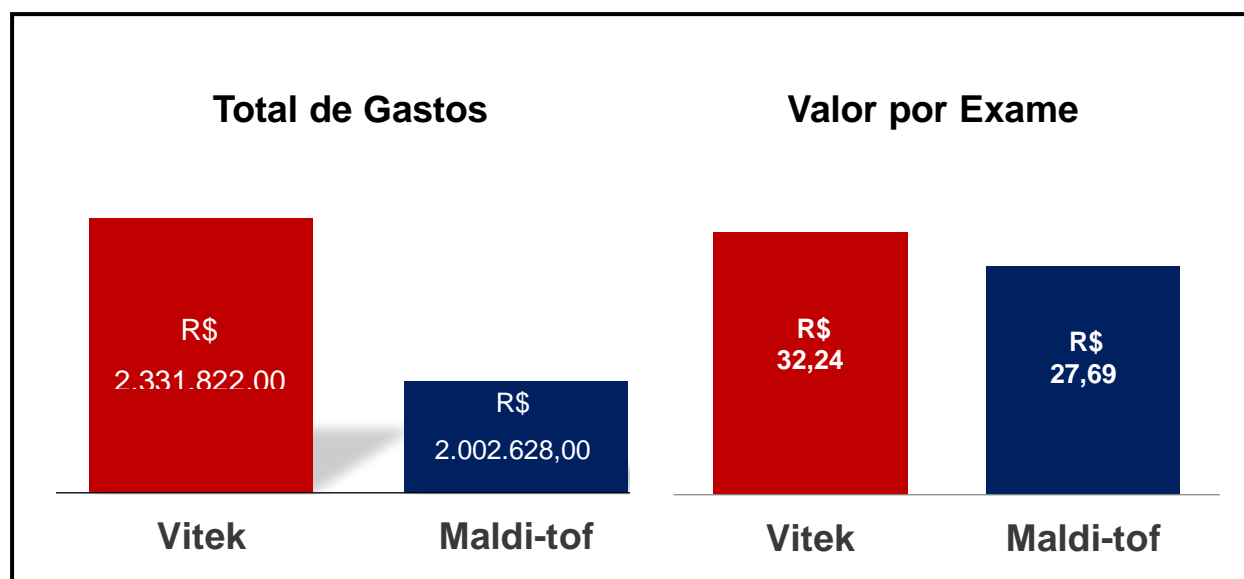
Contudo, os dados foram analisados a partir das despesas geradas no ano de 2018, totalizando a realização de 51.792 exames de identificação, diante disso foi calculado o valor por exame utilizando o equipamento Vitek 2 Compact. Para a comparação com a tecnologia Maldi-Tof, foi submetido um orçamento com a empresa Shimadzu, que forneceu informações de custos na aquisição e manutenção do equipamento, além de informações gerais de processamento da amostra. A tabela 4 demonstra os dados mais atuais, parte deles fornecidos pela unidade orçamentária do HCFMRP-USP e mostra que foi possível atingir uma estimativa de quanto seria o valor por exame utilizando o Maldi-tof, levando em consideração as mesmas despesas gerais geradas pelo laboratório utilizando o Vitek 2 Compact.

Tabela 4: Relação de custos baseados na quantidade de exames do ano de 2018.

Dados Anuais	Custos	
	Vitek	Maldi-tof
Custo com Materiais (Exames)	R\$ 935.921,79	R\$ 713.017,89
Material Pessoal	R\$ 859.685,13	R\$ 859.685,13
Gastos Gerais	R\$ 505.650,71	R\$ 353.955,50
Depreciação	R\$ 30.564,30	R\$ 75.969,50
Total de Gastos	R\$ 2.331.822,00	R\$ 2.002.628,00
Valor por Exame	R\$ 32,24	R\$ 27,69

Fonte: O autor (2020).

Gráfico 1: Relação de custos e valor por exame utilizando as duas tecnologias.



Fonte: O autor (2020).

Embora a aquisição da espectrometria de massa requeira um investimento inicial alto, o gasto para sua operação é comparável ao de outros equipamentos de laboratório de bacteriologia, como por exemplo, de hemoculturas automatizadas, e os custos são substancialmente menores que os das estratégias de identificação convencionais.

Desse modo, houve o cálculo da estimativa de fluxo de caixa gerado com base nos dados mais recentes do ano de 2018, levando em consideração os seguintes requisitos:

- O custo de aquisição do Maldi-tof.
- A manutenção que seria aproximadamente 10% do custo inicial.
- Economia gerada a partir da substituição do Vitek 2 Compact na identificação, pois reduziria seus insumos em cerca de 50%, já que sua utilização seria apenas nos testes de sensibilidade aos antimicrobianos, além de reduzir também a quantidade destes testes, passando de três para dois aparelhos de TSA.
- Depreciação com taxa anual de 10% e prazo de vida útil de 10 anos.

- Imposto de Renda de Pessoa Jurídica e a Contribuição Social sobre o Lucro Líquido.

Contudo o primeiro ano teria um fluxo com cerca de R\$ 510.940,15, devido à aquisição inicial, os próximos nove anos teriam uma estimativa de R\$ 248.754,81 por conta da depreciação, além disso, o tempo de identificação que seria menor atingiria a melhoria na produtividade dos funcionários essenciais no processamento, os quais poderiam ser remanejados em outras funções conforme a necessidade da instituição.

Tabela 5: Estimativa de custos utilizando o Maldi-Tof.

Viabilidade	Custos	
	Ano 1	Anos seguintes
Custo de Aquisição	R\$ 759.694,96	-
Manutenção	R\$ 75.969,50	R\$ 75.969,50
Economia Gerada	R\$ 298.629,62	R\$ 298.629,62
Depreciação	R\$ 75.969,50	R\$ 75.969,50
IRPJ e CSLL sobre Economia	R\$ 49.874,81	R\$ 49.874,81
Fluxo de Caixa Gerado	R\$ 510.940,15	R\$ 248.754,81

Fonte: O autor (2020).

Enfim, por meio dos dados adquiridos foi possível estimar a taxa interna de retorno em cerca de 47%, ou seja, o investimento inicial de R\$ 759.694,96 foi calculado pelo método do payback descontado, a partir do valor presente líquido obtido em cada período do fluxo de caixa, por meio do software Microsoft Excel, dessa maneira, constatou-se que o período estimado de retorno desse investimento é de 3 anos.

Importante destacar que o sistema MALD-TOF substituirá o sistema de fenotípico automatizado para a identificação de microrganismos, no entanto será necessário manter sistemas para a realização de testes de susceptibilidade a drogas, que hoje são realizados por métodos fenotípicos automatizados e/ou moleculares.

Fazendo uma análise preliminar, considerando o custo individual do cartão de identificação do Vitek® de R\$13,00, o custo total em um ano com este insumo é de R\$130.000,00, mais o custo de um equipamento no comodato, que é de R\$2.140,00. O equipamento tem três componentes (detector, analisador de massas, fonte de ionização) em uma unidade de dimensões de 51cm x 110 cm e pesa 84 kg. Em todas as propostas vem acompanhado do software necessário para a identificação final após a realização do teste, e todos os sistemas podem ser interfaciados com o sistema LIS do HCRP, além disso, é capaz de identificar até 2.380 espécies de bactérias. O sistema é atualizado regularmente e disponibilizado para os usuários. De modo geral, as empresas não alugam ou fazem comodato do equipamento, já que o mesmo exige poucos insumos a serem utilizados na realização dos testes.

No MALD-TOF os insumos necessários para a realização de um teste de identificação são: a matriz que envolve o microrganismo, ácido fórmico e as lâminas. Uma quantidade de matriz suficiente para realizar 5.000 testes tem custo de R\$500,00, cerca de R\$ 1.000,00/ano de acordo com nossa rotina; o ácido fórmico para realizar 12.000 testes tem um custo de R\$750,00/ano. As cinco lâminas que acompanham o equipamento são suficientes para o uso regular e contínuo e tem duração prevista para cinco a dez anos.

Contudo, com o uso do Maldi-tof na identificação a estimativa de redução de gastos com reagentes e mão-de-obra é evidente, essa diferença ocorre principalmente devido ao custo reduzido dos reagentes necessários para cada análise, além da economia de tempo no resultado do exame, sendo possível reajustar o número de funcionários utilizados no setor e remanejar os demais para outras funções.

6 DISCUSSÃO

No setor de microbiologia, é de extrema importância à utilização de métodos confiáveis e eficazes para obter resultados rápidos e seguros, por conta disso a inovação tecnológica vem se destacando com equipamentos modernos e precisos, como o MALDI-TOF, que possui diversas vantagens em

sua performance e mesmo com o alto custo de aquisição inicial possui baixas despesas com materiais e reagentes, o que leva a grandes rendimentos econômicos.

A estimativa de economia em 12 meses utilizando o MALDI-TOF na identificação microbiológica seria de R\$ 329.194,00 em comparação com o Vitek 2 Compact, concordante com o estudo realizado por Tran *et al.* (2015), onde a economia do laboratório analisado foi de US\$ 73.646,18, equivalente a 51,7% dos custos totais, incluindo reagentes, funcionários e contratos de manutenção, durante 12 meses. O mesmo avaliou também o custo médio por amostra, que foi de US\$ 3,14, diferente das metodologias tradicionais que seriam um valor estimado de US\$ 6,50, além disso, também concordante com esse estudo a taxa interna de retorno também seria em 3 anos. Tran *et al.* (2015) avaliou que o investimento inicial seria alto, cerca de US\$ 270.000 para aquisição do equipamento, com manutenção anual de US\$ 29.700 e teria um payback em 3 anos.

Segundo um estudo realizado por Seng *et al.*, (2010), é estimado um custo de US\$ 2,44 por identificação, utilizando o MALDI-TOF MS, incluindo consumíveis, salários dos funcionários e depreciação do equipamento em cinco anos, já com o Vitek 2 Compact, incluindo os mesmos fatores a identificação seria um valor mínimo de US\$ 4,60 por exame. Outro estudo também realizou a mesma avaliação de custos e chegou a mesma conclusão de economia utilizando o MALDI-TOF MS, além de observar que ele é capaz de diminuir resíduos infectantes, pelo fato de utilizar menos materiais quando comparado com a outra tecnologia em questão. (CHERKAOUI *et al.*, 2010).

Ge *et al.* (2017), observou que os métodos bioquímicos podem variar em relação aos custos, em uma estimativa de 52.500 isolados, com 47.200 aeróbios e 5.300 anaeróbios, incluindo meios de cultura, reagentes e testes bioquímicos, o custo médio por isolado é de US\$ 1,6 utilizando metodologias convencionais, no entanto, com a utilização do MALDI-TOF MS, para esses mesmos isolados, seria de US\$ 0,7 por identificação, ou seja, reduziu o custo por isolado de US\$ 1,6 para US\$ 0,7. Além disso, também concluiu que houve redução de resíduos de riscos biológicos, de 420 kg mensais para 70 kg.

Gaillot *et al.* (2011) avaliou isolados antes e depois da implantação do equipamento, em períodos idênticos de um ano e a economia total foi de pelo

menos US\$ 177.090. A identificação de MS de 38.624 isolados entre outubro de 2009 e setembro de 2010 custou US\$ 15.836, e a identificação convencional de 960 isolados restantes no mesmo período custaram US\$ 5.374 (total, US\$ 21.210). No ano anterior, um total de US\$ 193.754 foram gastos para 33.320 isolados identificados por cartões Vitek 2 e tiras API (custo unitário médio, US\$ 5,81). Além disso, o descarte de resíduos diminuiu de 1.424 kg (cartões, pipetas e meios de suspensão) para 44 kg (solução de limpeza do alvo MS e pontas de pipetas), economizando US\$ 1.794. Outras economias consideráveis resultaram de um corte de US\$ 1.102 em despesas médias de subcultura e uma redução de US\$ 1.650 no sequenciamento de DNA. Assim, o MS permitiu uma diminuição de 89,3% do custo de identificação bacteriana no primeiro ano.

Greub *et al.*, (2012) observou que as principais vantagens de se utilizar o MALDI-TOF foram por conta da rapidez da técnica, que leva menos de 10 minutos, baixo custo em relação aos reagentes e materiais, que num total não excedem US\$ 2,0 por identificação e sua alta precisão, que atinge >95% em nível de espécie. Afirma também que laboratórios que possuem rotinas de identificação com <5.000 amostras por ano devem optar por outras estratégias de diagnóstico, devido ao grande investimento inicial que seria cerca de US\$ 200.000 e manutenção anual de US\$ 20.000, porém para demandas que comportam grandes volumes a técnica é altamente indicada e econômica. Outro ponto citado por Greub *et al.*, (2012) é a importância do MALDI-TOF na identificação direta de amostras habitualmente estéreis, como por exemplo, em amostras de hemoculturas, orientando cerca de 30% na adequação do antibiótico, tendo impacto direto na morbidade, mortalidade e economia de custos para o hospital, a fim de evitar prévias interações medicamentosas até que se obtenha o diagnóstico. (BAILEY *et al.* , 2013).

Segundo estudo de Pedrosa *et al.*, (2016), o custo inicial de aquisição seria um valor estimado em cerca de 150.000 a 200.000 euros, podendo ser acordado em muitos casos por contrato com o distribuidor, com uso de comodatos ou arrendamento, além disso, é necessário incluir a manutenção do equipamento, que possui aproximadamente 7 a 10% ao ano do custo total de aquisição, normalmente já incluídas as atualizações dos bancos de dados do equipamento. Segundo Cherkaoui *et al.*, (2010), a identificação fenotípica

usando plataformas automatizadas modernas custa aproximadamente US\$ 10 por isolado (preço de tabela para reagentes, sem custos de mão de obra), enquanto os reagentes exigidos para identificação baseada em espectrometria de massa não excedem US\$ 0,50.

Portanto esse estudo buscou analisar os custos da técnica em questão e contribuir em sua inserção no laboratório de microbiologia clínica do HCFMRP-USP e demais de hospitais de referência. Estudos comprovam que há confiabilidade dos bancos de dados do sistema e concluem que o custo, levando em conta material consumível, salários e depreciação do aparato em cinco anos, pode ser 25% menor quando comparado a outras metodologias. Inclusive, os espectrômetros de massa geram poucos resíduos, propiciando assim uma fácil incorporação nos laboratórios. (ASSIS *et al.*, 2011).

Manter um equilíbrio entre inovação tecnológica e os gastos com saúde são relevantes e cruciais do ponto de visão de sustentabilidade. Esse equilíbrio deve ser mantido e realizado no curto e no longo prazo, assumindo que a inovação tem um alto impacto econômico orçamentário que pode limitar o acesso pontual a outros benefícios e diminuir a qualidade de atendimento ao usuário. Também deve ser abordado a partir do ponto de vista do planejamento, tanto em investimento tecnológico quanto o que é conhecido como desinvestimento, já que, em inúmeras ocasiões, inovação em uma área obriga a coibir ou reverterem investimentos em outros. (MELO, 2014).

Em um estudo publicado no *Journal of Clinical Microbiology* em 2011, os autores avaliam comparativamente o Vitek® e o MALD-TOF durante um ano, em um hospital de Lille na França, que cultivou 38.320 microrganismos durante 12 meses. O custo de identificação de um ano com o MALD-TOF foi de US\$ 21.210 (USD 0,55/teste). No ano anterior, com o uso do Vitek® o custo para identificar 33.320 microrganismos foi de US\$ 193.754 (US\$ 5,81/teste). O descarte de lixo caiu de 1,424 Kg no ano que foi usado do Vitek® (cartões, pipetas e meios de suspensão), para 44Kg (solução de limpeza do MALD-TOF, e ponteiras das pipetas). Uma análise de custos acessíveis que incluiu além dos insumos também a redução antibióticos devido a antecipação dos resultados de identificação, foi estimado em US\$ 170.090 dólares em um ano, em um volume de exames cerca de três vezes maior que o do HCRP.

Se considerarmos o estudo de Gaillot *et al.*, (2011) para uma estimativa de retorno sobre o investimento, é possível estimar que o equipamento do MAD-TOF (R\$ 1.300.000 ou USD 250.000) pode ser pago em cinco anos se a compra for feita por importação direta; ou em sete anos se for feita no mercado nacional, quando comparamos com os custos que o atual sistema Vitek tem para o hospital, concordante com este estudo, onde estima-se a taxa de retorno em cerca de três anos. Além de ter menor custo por exame, esta nova tecnologia é muito mais resolutiva e representa o que tem de mais moderno, em termos de diagnóstico microbiológico no momento atual.

Um aspecto que não foi avaliado neste estudo, mas que impacta significativamente nos custos relacionados à atenção a saúde é a redução de despesas com antimicrobianos de largo espectro que pode ser reduzido, a partir de resultados de identificação de microrganismos com até 24 horas de antecedência. Sabemos que as despesas hospitalares com medicamentos, em especial antimicrobianos de geração mais nova e com o tempo de permanência do paciente no hospital são as que mais impactam nos custos da atenção a saúde, especialmente quando existe necessidade de internações em unidades especiais (transplante, imunossuprimidos e terapia intensiva). A identificação precoce do patógeno causador de infecção em ambiente hospitalar pode guiar a tomada de decisão e impactar nos desfechos, levando a redução de custos também. No entanto, esta análise não foi feita, pois fugia do escopo central do estudo, mas permanece como uma área de investigação futura em nossa instituição.

Finalmente, merece menção que o HCRP, tendo como base este e outros estudos adquiriram o MALD-TOF no início de 2020 e o mesmo foi instalado em maio e já se encontra em funcionamento no laboratório de microbiologia da instituição. Aparentemente, boa parte das análises e previsões feitas antes de sua aquisição, tanto relacionadas a custos quanto a performance tem se concretizado.

7 CONCLUSÃO

Face ao exposto, o uso do MALDI-TOF pressupõe a mesma eficiência diagnóstica que os demais equipamentos disponibilizados no mercado, porém, apresenta redução de custos quando comparada com as metodologias comumente utilizadas, devido aos baixos valores dos insumos. Além disso, proporciona rapidez e qualidade no diagnóstico.

Conclui-se também que a redução dos custos com a incorporação do MALDI-TOF, implicará menores custos ao hospital, a curto e longo prazo.

Observa-se ainda que incorporação desta tecnologia traga benefícios ao hospital, ao paciente e ao cuidado em saúde geral.

Apesar dos benefícios esperados a incorporação do MALDI-TOF no hospital deve ser realizada com cautela e avaliação constante, a fim de averiguar se desempenho e qualidades diagnósticas serão preservadas.

Salientamos a importância da realização de estudos posteriores a incorporação do equipamento MALDI-TOF, visto que este estudo é uma estimativa baseada em análise de dados, e portanto é limitado.

Uma das limitações deste estudo foi em relação à análise de dados sobre o equipamento MALDI-TOF, baseado apenas em estimativas, sem o acompanhamento real do equipamento em funcionamento. Outra dificuldade encontrada foi devido à falta de domínio na parte contábil para obter o valor final estimado de cada exame.

Como recomendação para estudos futuros nesta mesma temática, sugere-se coletar informações com valores exatos a partir dos dados do equipamento em funcionamento na unidade.

8 REFERÊNCIAS

ANDRADE, Denise de; LEOPOLDO, Vanessa Cristina; HAAS, Vanderlei José. Ocorrência de bactérias multirresistentes em um centro de Terapia Intensiva de Hospital brasileiro de emergências. **Revista brasileira de Terapia intensiva**, v. 18, n. 1, p. 27-33, 2006.

ANVISA. **Uso Racional de Antimicrobianos e a Resistência Microbiana**. Periódico na Internet. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede_rm/cursos/atm_racional/modulo2/metodos6.htm>. [acesso em 18 de agosto de 2020].

ASSIS, Diego Magno; JULIANO, Luiz; JULIANO, Maria Aparecida. A espectrometria de massas aplicada na classificação e identificação de microrganismos. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v. 9, n. 2, p. 344-355, 2011.

AZEVEDO PA, CANTARELLI V, INAMINE E, SUPERTI S, DIAS CA. **Avaliação de Um Sistema Automatizado na Identificação de Espécies de *Enterococcus***. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, Porto Alegre, 2004;40(4):237-9.

BAILEY D, DIAMANDIS EP, GREUB G, POUTANEN SM, CHRISTENSEN JJ, KOSTRZEW M. **Uso de MALDI-TOF para Diagnóstico de Infecções Microbianas**. *Clinical Chemistry*. Disponível em: http://clinchem.aaccjnls.org/content/clinchem/suppl/2014/12/17/clinchem.2013.204644.DC3/October_13_QandA_Portuguese.pdf. [acesso em 09 de agosto de 2020].

BIZZINI, A. et al. Performance of Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry for Identification of Bacterial Strains Routinely Isolated in a Clinical Microbiology Laboratory. **Journal of clinical microbiology**, v. 48, n. 5, p. 1549-1554, 2010.

CAMPANA, Gustavo Aguiar; OPLUSTIL, Carmen Paz. Conceitos de automação na medicina laboratorial: revisão de literatura. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 47, n. 2, p. 119-127, 2011.

CAMPANA, Gustavo Aguiar; OPLUSTIL, Carmen Paz; FARO, Lorena Brito de. Tendências em medicina laboratorial. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 47, n. 4, p. 399-408, 2011.

CHERKAoui, Abdessalam et al. Comparison of two matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry methods with conventional phenotypic identification for routine identification of bacteria to the species level. **Journal of clinical microbiology**, v. 48, n. 4, p. 1169-1175, 2010.

CLARK, Andrew E. et al. Ionização de dessorção a laser assistida por matriz - espectrometria de massa de tempo de vôo: uma mudança fundamental na prática de rotina da microbiologia clínica. **Revisões de microbiologia clínica**, v. 26, n. 3, pág. 547-603, 2013.

CORDEIRO, Alexander Magno et al. Systematic review: a narrative review. **Revista do colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 34, n. 6, p. 428-431, 2007.

COSTA AF. Novas abordagens no diagnóstico laboratorial de micoses: O sistema MALDI-TOF. 2015. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia)- Universidade Federal de Santa Catarina: Centro de Ciências da Saúde, Florianópolis.

CREMESP. **Instituição de Saúde**. 350 ed. São Paulo, 2017. Disponível em: < <https://www.cremesp.org.br/?siteAcao=Jornal&id=2351>>. [Acesso em: 13 de agosto de 2020].

CROXATTO, Antony; PROD'HOM, Guy; GREUB, Gilbert. Applications of MALDI-TOF mass spectrometry in clinical diagnostic microbiology. **FEMS microbiology reviews**, v. 36, n. 2, p. 380-407, 2012.

DE CASTRO PORTAL, Lorena et al. Educar para empoderar: o uso de tecnologias educativas para o controle e prevenção de infecção hospitalar. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 7, p. 50658-50673, 2020.

DE LA PEDROSA, Elia Gómez G. et al. Estudios de coste-efectividad con MALDI-TOF e impacto clínico. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, v. 34, p. 47-52, 2016.

DELPORT, J. A. et al. MALDI-ToF short incubation identification from blood cultures is associated with reduced length of hospitalization and a decrease in bacteremia associated mortality. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 36, n. 7, p. 1181-1186, 2017.

DHIMAN, Neelam et al. Performance and cost analysis of matrix-assisted laser desorption ionization–time of flight mass spectrometry for routine identification of yeast. **Journal of clinical microbiology**, v. 49, n. 4, p. 1614-1616, 2011.

FARIAS, Tânia de Sousa et al. Utilização de antimicrobianos em pacientes hospitalizados. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Universidade Estadual da Paraíba. Paraíba. 2007.

FERREIRA, Cláudia Aparecida Avelar et al. Influência do médico auditor na utilização de antimicrobianos e na taxa de infecção hospitalar em um hospital ortopédico-MG. **Gerais: Revista de Saúde Pública do SUS/MG**, v. 3, n. 1, p. 64-71, 2017.

GAIBANI, Paolo et al. Evolução in vivo de subpopulações resistentes de *Klebsiella pneumoniae* produtora de KPC durante o tratamento com ceftazidima / avibactam. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy** , v. 73, n. 6, pág. 1525-1529, 2018.

GE, Mao-Cheng et al. Routine identification of microorganisms by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry: Success rate, economic analysis, and clinical outcome. **Journal of microbiology, immunology and infection**, v. 50, n. 5, p. 662-668, 2017.

GOMES, Andreza Cristina et al. CARACTERIZAÇÃO DAS INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA. **Journal of Nursing UFPE/Revista de Enfermagem UFPE**, v. 8, n. 6, 2014.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO-USP. **HCFMRP-USP em números**. Ribeirão Preto, 2019. Disponível em: < <https://site.hcrp.usp.br/hcfmrp-em-numeros/>>. [Acesso em: 13 de agosto de 2020].

IDELEVICH, Evgeny A. et al. Identificação rápida de microrganismos de hemoculturas positivas por espectrometria de massa MALDI-TOF após incubação de curtíssimo prazo em meio sólido. **Microbiologia Clínica e Infecção** , v. 20, n. 10, pág. 1001-1006, 2014.

JORGENSEN, James H .; PFALLER, Michael A. Introdução à 11ª Edição do Manual de Microbiologia Clínica. In: **Manual of Clinical Microbiology, décima primeira edição** . American Society of Microbiology, 2015. p. 3-4.

LOBÃO FJB. Valor do MALDI-TOF no diagnóstico bacteriológico na fibrose quística. Dissertação (Mestrado em Microbiologia) – Universidade de Aveiro. Aveiro. 2014.

MELO LF. A Utilização da Espectrometria de Massa MALDI-TOF na Identificação de Micro-organismos no Controle de Qualidade Farmacêutico. Monografia (Especialização em Microbiologia Industrial e Ambiental) – Universidade Federal de Minas Gerais: Instituto de Ciências Biológicas, Belo Horizonte. 2014.

MORAZ, Gabriele et al. Estudos de custo-efetividade em saúde no Brasil: uma revisão sistemática. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 20, p. 3211-3229, 2015.

NASCIMENTO, M.; CORBIA, A. C. G.; DO NASCIMENTO, E. R. Limitações da técnica de isolamento e enumeração de *Staphylococcus aureus*. **Embrapa Agroindústria de Alimentos-Comunicado Técnico (INFOTECA-E)**, 2001.

PAIM, Thiago Galvão et al. Desempenho da metodologia por MALDI-TOF MS na identificação de cocos gram-positivos isolados na cidade de Porto Alegre/RS, Brasil/MALDI-TOF MS performance to identify gram-positive cocci clinical isolates in Porto Alegre/RS, Brazil. **Journal of Infection Control**, v. 2, n. 2, p. 112-116, 2013.

PAIVA RM. Concentração Inibitória Mínima de Vancomicina Para *Staphylococcus* sp Coagulase Negativa Resistente à Meticilina: Comparação Entre os Métodos de Microdiluição em Caldo e Etest e Correlação com Falha Terapêutica em Pacientes com Bacteremia. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre. 2010.

PASTERNAK, Jacyr. Novas metodologias de identificação de micro-organismos: MALDI-TOF. **Einstein**, v. 10, p. 118-119, 2012.

PEROVANO, D. G. Manual de Metodologia Científica. Paraná: Editora Juruá, 2004.

PINCUS, David H. Microbial identification using the bioMérieux Vitek® 2 system. **Encyclopedia of rapid microbiological methods**, v. 1, p. 1-32, 2006.

PORTE, Lorena et al. Head-to-head comparison of Microflex LT and Vitek MS systems for routine identification of microorganisms by MALDI-TOF mass spectrometry in Chile. **PloS one**, v. 12, n. 5, p. e0177929, 2017.

PRATES, Cassiana Gil et al. Comparação das taxas de infecção cirúrgica após implantação do checklist de segurança. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 31, n. 2, p. 116-122, 2018.

RAVVA, Subbarao V.; HARDEN, Leslie A.; SARREAL, Chester Z. Characterization and Differentiation of Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis from Other Mycobacteria Using Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry. **Frontiers in cellular and infection microbiology**, v. 7, p. 297, 2017.

RUSCHEL, Denise Bisol; RODRIGUES, A. D.; FORMOLO, F. Perfil de resultados de hemoculturas positivas e fatores associados. **RBAC**, v. 49, n. 2, p. 158-63, 2017.

SAKARIKOU, Christina et al. Rapid detection of carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae strains derived from blood cultures by Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS). **BMC microbiology**, v. 17, n. 1, p. 54, 2017.

SENG, Piseth et al. MALDI-TOF-mass spectrometry applications in clinical microbiology. **Future microbiology**, v. 5, n. 11, p. 1733-1754, 2010.

SILVA, Hyan Ribeiro et al. Reflexo do desequilíbrio ambiental na saúde: bactérias multirresistentes em ambiente hospitalar. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, v. 9, n. 8, pág. e220985604-e220985604, 2020..

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA/ MEDICINA LABORATORIAL. **Boas Práticas em Microbiologia Clínica**. Disponível em:

<<http://www.sbpc.org.br/upload/conteudo/Microbiologia.pdf>>. [acesso em 10 de agosto de 2020].

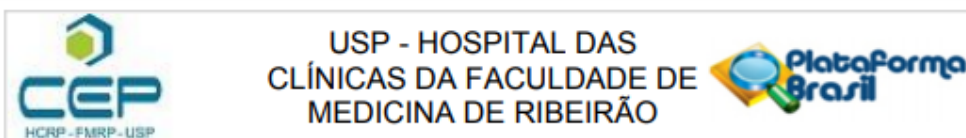
TOSATO, Maria Elizabete VB; PILONETTO, Marcelo; SCARIN, Alexandra K. Apuração de Custo para a Realização de Urocultura em um Laboratório de Médio Porte do Setor Privado. **NewsLab**. v. 69, p. 114-142, 2005.

TRAN, Anthony et al. Economia de custos obtida pela implementação de identificação microbiológica de rotina por ionização de desorção a laser assistida por matriz - espectrometria de massa de tempo de voo. **Jornal de microbiologia clínica** , v. 53, n. 8, pág. 2473-2479, 2015.

VEEN, S. Q.; CLAAS, E. C. J.; KUIJPER, Ed J. High-throughput identification of bacteria and yeast by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry in conventional medical microbiology laboratories. **Journal of clinical microbiology**, v. 48, n. 3, p. 900-907, 2010.

ANEXO A

Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa



Continuação do Parecer: 3.151.587

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1044132.pdf	12/02/2019 20:10:02		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.pdf	12/02/2019 20:09:31	PATRICIA SILVA BIANCHI COSTA	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	05/02/2019 21:49:35	PATRICIA SILVA BIANCHI COSTA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	ausenciatcle.pdf	17/06/2018 20:28:50	PATRICIA SILVA BIANCHI COSTA	Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	13/06/2018 22:39:12	PATRICIA SILVA BIANCHI COSTA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIBEIRAO PRETO, 18 de Fevereiro de 2019

Assinado por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
 (Coordenador(a))