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

LUCAS JOSÉ BAZZO MENON

**Aplicação do teste molecular rápido para tuberculose
(TB-TRM) na retirada de pacientes de isolamento
respiratório em hospital de referência terciária**

**RIBEIRÃO PRETO
2019**

LUCAS JOSÉ BAZZO MENON

**Aplicação do teste molecular rápido para tuberculose
(TB-TRM) na retirada de pacientes de isolamento
respiratório 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 profissional em gestão
de organizações de saúde

Orientador: Prof. Dr. Valdes Roberto Bollela

RIBEIRÃO PRETO

2019

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.

Menon, Lucas José Bazzo Menon

Aplicação do teste molecular rápido para tuberculose (TB-TRM) na retirada de pacientes de isolamento respiratório em hospital de referência terciária (2019)

52 p. : il. ; 30 cm

Dissertação de Mestrado profissional, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Gestão de saúde

Orientador: Bollela,Valdes Roberto

1. Tuberculose. 2. Infecção relacionada à assistência em saúde
3. Diagnóstico molecular 4.isolamento respiratório

FOLHA DE APROVAÇÃO

Lucas José Bazzo Menon

Aplicação do teste molecular rápido para tuberculose (TB-TRM) na retirada de pacientes de isolamento respiratório 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 profissional em gestão
de organizações de saúde

Banca Examinadora

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a meu orientador, professor Dr. Valdes Roberto Bollera, pelo ensino, atenção, dedicação e paciência prestado a mim em todos estes anos de trabalhando juntos.

AGRADECIMENTOS

A Deus,

A meus familiares,

À minha esposa Cínara Silva Feliciano,

E a todos que auxiliaram na realização deste projeto, em especial ao Mateus Rennó e Gilberto Gaspar.

RESUMO

MENON, L.J.B. **Aplicação do teste molecular rápido para tuberculose (TB-TRM) na retirada de pacientes de isolamento respiratório em hospital de referência terciária.** 2019. 52 f. Dissertação (Mestrado Profissional) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

Introdução: A Tuberculose (TB) ainda é uma doença de grande preocupação global. Muitas vezes, a investigação de pacientes com sintomas respiratórios precisa ser feita em ambiente hospitalar, devido à complexidade dos casos. Nestes casos, é recomendado que a internação seja feita em leitos de isolamento respiratório. Entretanto, um dos maiores problemas nos serviços de pronto atendimento e nas enfermarias de hospitais gerais é a reduzida disponibilidade destes leitos. Assim, quanto antes se afastar a possibilidade de transmissão do bacilo da TB por estes pacientes, maior será a disponibilidade destes leitos de isolamento. Atualmente, requer-se três baciloskopias negativas, realizadas em dias diferentes, para liberar um paciente do isolamento. Recentemente o Ministério da Saúde disponibilizou um teste molecular rápido para o diagnóstico da TB (TB-TRM) que apresenta como principais características uma alta sensibilidade e um elevado valor preditivo negativo (VPN), ou seja, um resultado negativo é forte preditor da ausência de doença. **Objetivo:** avaliar o desempenho de um teste molecular rápido, o TB-TRM na confirmação e/ou exclusão de TB em pacientes de um hospital de alta complexidade no nordeste do estado de São Paulo, quando comparado aos métodos microbiológicos tradicionais. **Materiais e métodos:** Estudo descritivo e retrospectivo que avaliou o resultado de baciloscopia, cultura e TB-TRM em amostras coletadas por ocasião da investigação diagnóstica da doença. Foram incluídos pacientes com suspeita de TB atendidos entre os anos de 2015 e 2016 e que realizaram um TB-TRM. Os pacientes foram classificados de acordo com o número de baciloskopias e culturas de escarro realizadas em: Grupo 1 (uma baciloscopia e uma cultura); Grupo 2 (duas baciloskopias e duas culturas) e Grupo 3 (três ou mais baciloskopias e culturas). **Resultados:** No total foram incluídos 652 pacientes, sendo 328 no Grupo 1, 100 no Grupo 2 e 224 no Grupo 3. Tendo a cultura negativa para TB como padrão de referência para confirmar a ausência de TB, observamos a superioridade do TB-TRM para exclusão da doença nos três grupos. O VPN da baciloscopia nos Grupos 1, 2 e 3 foram 97,7%, 98,9% e 94,2%, respectivamente. Para o TB-TRM foi observado VPN de 99,3%, 100% e 97,5% nos Grupos 1, 2 e 3 respectivamente. O tempo para obtenção dos resultados necessários para tomada de decisão com a baciloscopia foi em média de 3,5 dias, enquanto que para o TB-TRM foi de 1 dia. **Conclusão:** O TB-TRM foi superior à baciloscopia para afastar TB ativa e demandou menor tempo para liberação do leito de isolamento.

Palavras chave: Tuberculose; Diagnóstico molecular; Isolamento respiratório; Infecção relacionada à assistência à saúde

ABSTRACT

MENON, L.J.B. **Application of tuberculosis rapid molecular test (TB-TEM) in the removal of patients with respiratory isolation in a tertiary referral hospital.** 2019. 52 p. Dissertation (Professional Master Degree) – Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

Background: Tuberculosis (TB) is still a major global concern. Often, the investigation of patients with respiratory symptoms needs to be done in a hospital setting due to the complexity of the cases. In these cases, hospitalization must be done in airborne isolation rooms. However, one of the biggest problems in emergency care and general hospital wards is the reduced availability of these beds. Thus, the earlier the possibility of TB bacillus transmission by these patients is ruled out, the greater the availability of these isolation beds. Currently, three negative acid-fast bacilli smear performed on different days are required to release a patient from the isolation bed. Recently, the Ministry of Health has made available a rapid molecular test for the diagnosis of TB, which has as main characteristics a high sensitivity and a high negative predictive value (NPV), which means that a negative result is a strong predictor of the absence of the disease. **Objective:** To evaluate the performance of a rapid molecular test (TB-TRM) for the confirmation and / or exclusion of TB in patients in a high complexity hospital in the northeast of São Paulo state, when compared to traditional microbiological methods. **Methods:** A descriptive and retrospective study that evaluated the results of acid-fast bacilli smear, culture, and TB-TRM in samples collected during the diagnostic investigation of the disease. We included patients with suspected TB treated between 2015 and 2016 and for whom TB-TRM was performed. Patients were classified according to the number of sputum smears and cultures performed in: Group 1 (one smear and one culture); Group 2 (two smears and two cultures) and Group 3 (three or more smears and cultures). **Results:** A total of 652 patients were included, 328 in Group 1, 100 in Group 2, and 224 in Group 3. Considering negative TB culture as a reference standard to confirm the absence of TB, we observed the superiority of TB-TRM to rule out the disease in the three groups. The smear NPV in Groups 1, 2 and 3 were 97.7%, 98.9% and 94.2%, respectively. For TB-TRM, 99.3%, 100% and 97.5% NPV were observed in Groups 1, 2 and 3 respectively. The time taken to obtain the results required for decision-making with smear microscopy was on average 3.5 days, while for TB-TRM it was 1 day. **Conclusion:** TB-TRM was superior to smear microscopy to rule out active TB and required shorter time to release the airborne isolation bed.

Keywords: Tuberculosis; Molecular diagnosis; Airborne isolation; Health care-associated infection

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma da formação dos grupos dos pacientes.....	28
Figura 2 - Fluxograma do grupo 1.	31
Figura 3 - Fluxograma do grupo 2.	33
Figura 4 - Fluxograma do grupo 3.	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Comparação do desempenho da baciloscopia e do TB-TRM.....	35
---	----

LISTA DE ANEXOS

Anexo A -	Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP	52
------------------	--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BAAR	Bacilo álcool-ácido resistente
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FMRP	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
HC	Hospital das Clínicas
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
MNT	Micobactéria não tuberculosa
OMS	Organização Mundial da Saúde
PNCT	Programa Nacional de Controle da Tuberculose
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
TB	Tuberculose
TB-TRM	Teste rápido molecular para tuberculose
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo

SUMÁRIO

1 Introdução.....	14
1.1 Tuberculose: epidemiologia.....	15
1.2 Tuberculose: diagnóstico.....	16
1.2.1 Diagnóstico convencional.....	17
1.2.2 Diagnóstico molecular	19
1.3 Tuberculose: controle da infecção nas instituições de saúde.....	20
 2 Objetivos	23
2.1. Objetivo geral	24
2.2 Objetivos específicos	24
 3 Materiais e Métodos	25
3.1 Local do estudo	26
3.2 População de estudo.....	26
3.3 Desenho do estudo	26
3.4 Obtenção e processamento das amostras	26
3.5 Compilação dos dados e classificação dos pacientes.....	27
3.6 Análise estatística	29
3.7 Aspectos éticos	29
 4 Resultados	30
4.1 Grupo 1: análise geral	31
4.1.1 Grupo 1: análise da baciloscopia <i>versus</i> cultura	32
4.1.2 Grupo 1: análise do TB-TRM <i>versus</i> cultura	32
4.2 Grupo 2: análise geral	32
4.2.1 Grupo 2: análise da baciloscopia <i>versus</i> cultura	33
4.2.2 Grupo 2: análise do TB-TRM <i>versus</i> cultura	33
4.3 Grupo 3: análise geral	33
4.3.1 Grupo 3: análise da baciloscopia <i>versus</i> cultura	34
4.3.2 Grupo 3: análise do TB-TRM <i>versus</i> cultura	35
4.4 Avaliação do tempo total estimado entre a realização de baciloscopias	35
4.5 Modelo de fluxograma de recomendação de utilização do teste molecular rápido para o cenário de isolamento respiratório para TB.....	36

5 Discussão	37
6 Conclusão	44
Referências	46
Anexo	51
Anexo A - Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP	52

1 Introdução

1.1 Tuberculose: epidemiologia

A tuberculose (TB), apesar dos esforços globais para diagnóstico e tratamento, permanece ainda como um importante problema de saúde pública mundial. Em 2017, foram acometidas 10 milhões de pessoas (intervalo de 9,0 – 11,1 milhões), sendo 5,8 milhões homens, 3,2 milhões mulheres e 1 milhão em crianças, com um total de 1,3 milhões de mortes (intervalo de 1,2-1,4 milhões), incluindo 0,3 milhão (intervalo de 266.000 – 335.000 mil) somente entre pessoas com vírus da imunodeficiência humana (HIV) (WHO, 2018).

Doença infecciosa causada pelo bacilo pertencente ao complexo *Mycobacterium tuberculosis*, a TB é transmitida através do ar por pacientes acometidos pela forma mais comum, a pulmonar. Está entre as dez principais causas de morte no mundo e a principal causada por um único agente infeccioso, superando inclusive o HIV (WHO, 2018).

A TB afeta todos os países e pessoas em todas as faixas etárias, mas, segundo estimativas de 2017, 90% dos casos ocorreram em adultos (com idade ≥ 15 anos), sendo 64% do sexo masculino, 9% em pessoas vivendo com HIV (72% deles na África) e dois terços do total de casos se concentraram em oito países: Índia (27%), China (9%), Indonésia (8%), Filipinas (6%), Paquistão (5%), Nigéria (4%), Bangladesh (4%) e África do Sul (3%) (WHO, 2018).

O Brasil está entre os 30 países que concentram aproximadamente 87% do total de casos de TB (WHO, 2018). Em 2018, foram diagnosticados 72.788 casos novos da doença, o que corresponde a um coeficiente de incidência de 34,8 casos/100 mil habitantes. Em 2017, foram registrados 4.534 óbitos pela doença, o que equivale ao coeficiente de mortalidade de 2,2 óbitos/100 mil habitantes, o mesmo obtido no ano anterior (Brasil, 2019).

Embora de 2009 a 2018 tenha sido observada uma queda média anual de 1,0%, o coeficiente de incidência aumentou nos anos de 2017 e 2018 em relação ao período de 2014 a 2016. Esse aumento pode ser explicado pela ampliação do acesso às ferramentas de diagnóstico e notificação, mas também pode estar relacionado às mudanças no contexto social e econômico do país nos últimos anos (Brasil, 2019).

A incidência global da doença está diminuindo cerca de 1,4% ao ano desde 2000. No entanto, está abaixo da meta de redução de 4% a 5% ao ano proposta

pela Estratégia pelo Fim da Tuberculose (*End TB Strategy*) da Organização Mundial da Saúde (OMS), que preconiza uma redução da incidência da TB para menos de 10 casos por 100 mil habitantes (Brasil, 2019). Esta estratégia tem como objetivo para o período 2016 a 2035 reduzir a taxa de mortalidade em 90% e a taxa de incidência da doença em 80%, quando comparadas às taxas de 2015 (WHO, 2014).

Dentre os pilares desta estratégia estão a promoção de diagnóstico precoce, expandindo o alcance e o alcance das intervenções para atenção e prevenção da TB, com foco em alto impacto, abordagens integradas e centradas no paciente, incluindo a realização universal de testes de sensibilidade, o tratamento de todos os pacientes, incluindo aqueles com TB resistente. Priorização de desenvolvimento de políticas de benefícios à saúde, por meio do engajamento conjunto de colaboradores entre governo, comunidades e o setor privado, assim como a implementação de pesquisas e desenvolvimento de novas estratégias diagnósticas e terapêuticas (WHO, 2014; WHO, 2018).

Dentre os desafios atuais para o controle da doença, destacam-se os casos paucibacilares, associados à coinfeção TB/HIV e outras imunossupressões induzidas por drogas, assim como a resistência crescente às drogas antituberculosas. (WHO, 2018).

1.2 Tuberculose: diagnóstico

O diagnóstico precoce da TB, incluindo a testagem sistemática da sensibilidade às drogas como estratégia fundamental na identificação da doença, é o primeiro pilar da estratégia *End TB* (WHO, 2014).

O diagnóstico rápido e preciso, atenção à coinfeção com HIV e à presença de bacilo resistente aos medicamentos, assim como o fornecimento do tratamento de acordo com os padrões internacionais previne mortes e limita a progressão da doença, diminuindo a possibilidade de transmissão da infecção. (WHO, 2014; WHO, 2018).

Apesar de acometer diversos órgãos e sistemas, a forma pulmonar bacilífera é a mais importante e a responsável pela transmissão da doença. Desta forma, a pesquisa direta do bacilo no escarro é um método simples e fundamental tanto para o diagnóstico, detectando de 60% a 80% dos casos, quanto para o controle de tratamento (BRASIL, 2011).

Na forma pulmonar ativa, os sintomas mais comuns são tosse com expectoração, muitas vezes com presença de sangue, perda de peso, febre e sudorese noturna (WHO, 2018).

Por outro lado, a forma latente da doença é a denominação utilizada para os casos de portadores do bacilo, ou seja, pessoas que foram infectadas, mas não desenvolveram a doença ativa, sendo estimada em aproximadamente um quarto da população mundial. Assim, os portadores de TB latente não são transmissores da micobactéria. Entretanto, as pessoas infectadas têm um risco de 5 a 15% de desenvolver a doença ativa. (WEEKLY EPIDEMIOLOGICAL RECORD (WHO), 2018). Desta forma, ações que promovam o diagnóstico da tuberculose latente tem sido desenvolvidas e no Brasil, até março de 2019, oito estados haviam implantado a vigilância da forma latente e, espera-se que até meados de 2019, 15 implantem esta estratégia (Brasil, 2019).

1.2.1 Diagnóstico convencional

Dos 5,5 milhões de casos notificados globalmente em 2017, entre casos novos e recaídas, apenas 56% foram confirmados bacteriologicamente. Os demais pacientes foram diagnosticados clinicamente; isto é, baseado em sintomas, anormalidades na radiografia de tórax ou histopatologia sugestiva. A porcentagem de casos pulmonares com confirmação laboratorial diminuiu discretamente desde 2013 (WHO, 2018).

As razões da baixa proporção de casos confirmados bacteriologicamente devem ser avaliadas a nível nacional, assim como as reduções ao longo do tempo. A detecção microbiológica da TB é fundamental para o controle da doença, porque permite que os pacientes sejam corretamente diagnosticados e iniciado o regime de tratamento mais eficaz, o mais precoce possível. A maioria das características clínicas da TB, anormalidades na radiografia de tórax e resultados histológicos têm baixa especificidade, o que pode levar a diagnósticos e tratamentos incorretos (WHO, 2018).

A baciloscopia, técnica desenvolvida há mais de 100 anos, consiste em examinar amostras de expectoração do escarro usando um microscópio para determinar a presença de bactérias previamente coradas. Devem ser solicitadas no mínimo duas amostras. A primeira no momento da consulta e a segunda,

independente do resultado da primeira, na manhã do dia seguinte em jejum. Entretanto, amostras subsequentes podem ser solicitadas conforme a suspeição clínica, o que muitas vezes se faz necessário durante a investigação de casos paucibacilares (BRASIL, 2011). Um estudo Holandês com pacientes com baciloscopias negativas e culturas positivas demonstrou, por meio de rastreamento molecular, que este grupo foi responsável por 13% de transmissão da doença. (TOSTMANN et al., 2008).

A sensibilidade da baciloscopia pode ser melhorada pela instrução correta do paciente para adequada coleta da expectoração, proporcionando uma amostra representativa de material pulmonar, assim como na solicitação de amostras subsequentes. Muitos estudos têm mostrado que, quando realizadas duas baciloscopias, detectam-se, em média, mais de 90% dos casos de TB nos países de baixa e alta prevalência. Nesse caso, o incremento mostrado tem sido de 80 a 82% a partir da primeira, 10 a 14% a partir da segunda e 5 a 8% a partir da terceira baciloscopia (WHO, 1998).

Ao mesmo tempo, as limitações da baciloscopia são decorrentes do aumento da carga de trabalho laboratorial pelo número excessivo de amostras a serem processadas na tentativa de elucidação clínica, além de pouca sensibilidade em diversos casos paucibacilares e falhas operador-dependentes de todo o processo de confecção e leitura das lâminas (MATHEW et al., 2002).

Já a cultura é o exame laboratorial que permite a multiplicação e o isolamento de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) a partir da semeadura da amostra clínica, em meios de cultura específicos para micobactérias. É um método sensível e específico para o diagnóstico das doenças causadas por micobactérias, principalmente para a tuberculose pulmonar e extrapulmonar (BRASIL, 2008).

O limite de detecção da cultura é de 100 bacilos por mililitro de escarro, mas quando realizada com alta qualidade técnica é capaz de detectar de 10 a 100 bacilos cultiváveis por mililitros de escarro. É o método de referência para avaliar um novo método diagnóstico. Quando realizada no escarro, pode, em geral, adicionar 20% de casos ao total daqueles com TB pulmonar, não confirmados pela baciloscopia. Permite também a posterior identificação da espécie de micobactéria isolada e o teste de sensibilidade às drogas antituberculosas, assim como a realização de várias técnicas moleculares. A especificidade da cultura para o diagnóstico da TB é maior do que 99%, sendo que a especificidade absoluta é

conseguida quando são feitos os testes de identificação para o complexo *M. tuberculosis* (Brasil, 2008).

A identificação do complexo *M. tuberculosis* pode ser realizada por caracterização bioquímica, imunológica e molecular. A identificação imunológica, mais comumente utilizada atualmente é realizada por meio de anticorpos monoclonais marcados aderidos a fase sólida de testes imunocromatográficos e foi possível graças à característica bacilar de secreção de diversas proteínas em cultura, líquida ou sólida, sendo uma delas a MPT64, predominante e exclusiva do *M. tuberculosis* (Abe et al., 1999).

1.2.2 Diagnóstico molecular

Aumentar o acesso ao diagnóstico precoce e preciso utilizando uma metodologia de diagnóstico rápido recomendada pela OMS é um dos principais objetivos dos laboratórios de TB em todo o mundo. O fortalecimento dos esforços a partir da estratégia *End-TB* tem como principal objetivo a adoção de políticas que incluam algoritmos com o diagnóstico molecular inicial em todos os pacientes com sinais ou sintomas de TB (WHO, 2018).

No início de 2011, a OMS publicou a recomendação para a utilização de um teste molecular denominado Xpert MTB/RIF (Cepheid, Sunnyvale, CA, United States) em diversas situações. Como teste inicial, em pacientes suspeitos de tuberculose resistente e portadores de HIV, bem como complementação diagnóstica em casos de baciloscopia inicial negativa. Em 2013, obteve o aval da OMS e do Food and Drug Administration (FDA) norte americano para o diagnóstico da tuberculose em pacientes em tratamento a menos de sete dias (WHO, 2013).

Único teste totalmente automatizado, o Xpert MTB/RIF ou TB-TRM consiste de um cartucho para detecção molecular do DNA do bacilo da tuberculose e para avaliação de resistência à rifampicina, um dos principais medicamentos que compõe o esquema de primeira linha para tratamento da doença. Por meio de uma plataforma em tempo real, o teste é realizado em menos de duas horas, oferecendo acurácia e rapidez diagnóstica, associado à praticidade e simplicidade técnico-laboratorial (WHO, 2013; CDC, 2013).

Quando utilizado para investigar doença paucibacilar, casos em que a baciloscopia é negativa, é o cenário onde se observa os maiores avanços desta

tecnologia molecular, que é capaz de detectar até 78% dos casos paucibacilares confirmados pela cultura. Dessa forma, o TB-TRM promoveria um início mais rápido da terapêutica, devido a sua alta sensibilidade, assim como auxiliaria na exclusão da suspeita de TB quando o resultado for negativo. Entretanto, ainda há necessidade de novos estudos avaliando o uso em cenários de diferentes prevalências da doença e de quantas amostras seriam necessárias para exclusão diagnóstica de TB a partir de resultados negativos (WHO, 2013).

1.3 Tuberculose: controle da infecção nas instituições de saúde

A preocupação mundial com a transmissão hospitalar da TB aumentou no final da década de 1980 com o aparecimento de surtos em pacientes com SIDA (síndrome da imunodeficiência adquirida). Entre 1990 e 1992, o *Center for Diseases Control and Prevention* (CDC) norte americano divulgou a ocorrência de nove surtos de tuberculose multidroga resistente (TB-MDR) envolvendo profissionais de saúde, com uma taxa de mortalidade variando de 14 a 93% dos infectados (Cookson et al., 1997)

A tuberculose pode afetar a todos, mas grupos populacionais específicos têm maior risco de adquirir infecção por TB e progredir para doença ativa, sendo os profissionais da saúde parte deste grupo de risco. Em 2017, 9.299 casos de TB entre profissionais de saúde foram notificados em 60 países, correspondendo ao dobro do número de notificações de transmissão de entre a população adulta geral (WHO, 2018).

Com base na situação epidemiológica do HIV, o CDC publicou em 1994 um guia para o controle da infecção por TB com base em um processo de avaliação de risco. Dentro desse processo, as unidades de saúde foram classificadas de acordo com categorias de risco para transmissão e desenvolvidas medidas de controle (CDC, 1994; CDC, 2005; CDC, 2007).

Essas medidas foram classificadas hierarquicamente como administrativas, sendo aquelas destinadas a reduzir exposição a indivíduos com suspeita de tuberculose. Medidas ambientais, alocando pacientes com suspeita de TB em isolamento respiratório individual e medidas individuais destinadas aos profissionais da saúde visando a proteção através do uso de equipamentos de proteção individual (Brasil, 2011).

A implementação efetiva destas recomendações depende da compreensão de que as intervenções dentro dos três níveis hierárquicos não devem ser priorizadas individualmente ou implementadas separadamente, mas devem ser consideradas como um conjunto integrado de intervenções (WHO, 2018).

Concomitante a isso, a mobilização dos programas de controle da TB é de suma importância, como exemplo ocorrido nos Estados Unidos da América que conseguiu reverter o aumento nos casos relatados e as taxas de casos declinaram nos dez anos subsequentes (BRASIL, 2011).

Neste contexto, vários estudos foram publicados avaliando taxas de conversão utilizando o teste tuberculínico entre os profissionais de saúde, o que demonstra falhas em alguma das medidas recomendadas. A maioria desses estudos têm demonstrado, principalmente entre profissionais da enfermagem e entre alunos de graduação, taxas de conversão anual variando entre 0,3% a 14,3% (FRIDKIN et al., 1995). Em um estudo local, realizado na cidade de Ribeirão Preto, mostrou que enfermeiros da atenção terciária que atendem pacientes com suspeita de tuberculose apresentam um risco 12 vezes superior ao da população geral de adquirir o bacilo da tuberculose (Pazin-Filho et al., 2008).

No Brasil, o programa nacional de controle da tuberculose tem recomendado o atendimento ambulatorial dos casos, entretanto é significativo o número de casos que necessitam de internação hospitalar para seguimento clínico. Estudos indicam que pacientes antes de serem admitidos em isolamento respiratório permaneceram cerca de 24 horas em pronto atendimento. Já outro estudo aponta que cerca de 56% dos casos de TB admitidos em isolamento eram bacilíferos, forma mais transmissível da doença (RESENDE et al., 2005; PIRES NETO et al., 2010).

Na investigação laboratorial são solicitados exames tradicionais de triagem, como a baciloscopia, solicitadas em duas amostras com intervalos de 24 horas para a retirada do isolamento. Já no protocolo norte americano a terceira amostra é obrigatória. Entretanto, muitas vezes quando negativas, elas não predizem um resultado com grau de evidência necessária para a exclusão da suspeita da doença ativa e retirada do paciente do isolamento devida a forte suspeita clínica, radiológica e/ou epidemiológica (MASE et al., 2007). Em 2015, o FDA norte americano aprovou o uso do TB-TRM como teste auxiliar na decisão de manter o paciente em isolamento respiratório. Esta alteração reflete o resultado de um recente estudo internacional multicêntrico que demonstrou que os resultados negativos do ensaio

Xpert MTB / RIF de um ou dois espécimes de expectoração são altamente preditivos dos resultados de duas ou três baciloscopias negativas (LUETKEMEYER et al., 2015; CDC 2015, FDA 2015)

Quando comparado com os resultados de dois ou três baciloscopias consecutivas, um único resultado do TB-TRM detectou aproximadamente 97% dos pacientes bacilíferos confirmados com cultura positiva para TB, e dois resultados do TB-TRM em série detectaram 100% dos pacientes positivos para TB. Em outro estudo, um único resultado negativo do TB-TRM previu a ausência de tuberculose pulmonar com um valor preditivo negativo de 99,7%. Com dois resultados negativos do teste molecular em série, o valor preditivo negativo foi de 100% (CHAISSON et al., 2014; LIPPINCOTT et al., 2014).

Apesar de promissor, ainda há poucos estudos concentrados na aplicação do TB-TRM para retirada de pacientes de isolamentos respiratórios, principalmente em locais onde a incidência de tuberculose é alta. Além disso, por mais evidentes que sejam seus benefícios, pouca evidência se tem a respeito de quantas amostras sejam necessárias na utilização na triagem de suspeitos, assim como suas correlações em diversas situações e condições clínicas, como, por exemplo, em pacientes HIV e em uso de drogas imunossupressoras.

Baseado nisso, nosso estudo pretende avaliar os resultados de exames de triagem clássicos, aplicados paralelamente ao TB-TRM em situações que simulariam a tomada de decisão aplicada nos leitos de isolamento respiratório, buscando verificar a correlação entre as metodologias de triagem e se o novo teste molecular favorece uma melhor evidência para a retirada de leitos públicos de isolamento, gerando economia de recursos, vantagens no diagnóstico, proteção ao profissional de saúde e tratamento eficaz ao paciente.

2 Objetivos

2.1. Objetivo geral

Avaliar o papel de um único TB-TRM negativo na exclusão da suspeita de TB ativa e consequente na retirada do paciente do leito de isolamento respiratório.

2.2 Objetivos específicos

Comparar os resultados obtidos entre o diagnóstico convencional (baciloscopias seriadas e cultura) com os resultados obtidos com o TB-TRM (diagnóstico molecular).

Avaliar o tempo total estimado para realização das baciloscopias requeridas para retirar um paciente do isolamento respiratório comparando com o necessário para realizar o TB-TRM.

Elaborar e propor um fluxograma de recomendação para a utilização do TB-TRM como recurso diagnóstico para dar suporte a decisão de retirar pacientes do isolamento respiratório em ambiente hospitalar.

3 Materiais e Métodos

3.1 Local do estudo

Estudo realizado no Hospital das Clínicas da FMRP-USP (HC-FMRP).

3.2 População de estudo

Dos 725 pacientes disponíveis para o estudo foram excluídos 73 por não terem um dos exames necessários para a análise comparativa (baciloscopia, cultura com identificação e TB-TRM). Desta forma, foram incluídos 652 pacientes adultos e pediátricos no estudo, que realizaram em pelo menos uma amostra pulmonar (escarro, escarro induzido, lavado gástrico ou lavado broncoalveolar), entre maio de 2015 e junho de 2016. O prontuário médico foi revisado quando necessário, por exemplo para elucidar histórico de tratamento prévio para tuberculose.

3.3 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo retrospectivo que pretende avaliar o potencial impacto do TB-TRM no tempo necessário para manter ou retirar um paciente do isolamento respiratório.

3.4 Obtenção e processamento das amostras

As amostras foram coletadas por ocasião da investigação diagnóstica de pacientes sintomáticos respiratórios que apresentavam tosse por tempo igual ou superior a três semanas ou em eventuais casos segundo indicação da equipe médica que acompanhava o paciente. Amostras coletadas com intervalo superior a oito dias entre elas foram excluídas do estudo.

Após a incorporação do TB-TRM no hospital, todas as unidades de enfermarias e ambulatórios que coletam material de origem respiratória, em especial o escarro espontâneo (que apresenta maiores falhas pré-analíticas), receberam um treinamento sobre instruções e procedimentos recomendados para coleta. A partir da solicitação médica foram obtidas as amostras segundo protocolos estabelecidos, posteriormente encaminhadas ao laboratório de micobactérias do HCFMRP-USP,

segundo o manual de boas práticas laboratoriais e o manual nacional de vigilância laboratorial da tuberculose e outras micobactérias (BRASIL, 2008).

Todas as amostras foram recebidas e processadas no referido laboratório. Os exames de baciloscopia, cultura, identificação e TB-TRM foram sempre realizadas na mesma amostra seguindo os procedimentos operacionais padrão vigentes na instituição e o manual nacional de vigilância laboratorial da tuberculose e outras micobactérias. Em cada amostra foi realizado o exame direto pela baciloscopia após coloração de Ziehl-Neelsen, método que evidencia bactérias álcool-ácidas resistentes por meio de uma coloração diferencial, seguido pela descontaminação da amostra pela técnica de Petroff e posterior incubação em meio de cultura líquido no sistema automatizado MGIT 960[®] (MGIT 960; Becton Dickinson Diagnostic Systems, Sparks, MD). A identificação do complexo *Mycobacterium tuberculosis* foi realizada por meio do teste imunocromatográfico rápido TB Ag MPT64 TEST BIOEASY (SD Bioline, Standard Diagnostics, Suwon, South Korea) diretamente do meio de cultura líquido, conforme instruções do fabricante.

O TB-TRM utilizado neste estudo é o Xpert-MTB/RIF[™] (Cepheid, Sunny, CA, United States) processado conforme instruções do fabricante na mesma amostra que foi analisada na baciloscopia e cultura. Há três passos manuais na metodologia do teste: acréscimo de reagente na amostra para liquefazer e inativar os microrganismos, transferência do escarro liquefeito para o cartucho e o carregamento do cartucho no dispositivo. Todas as outras etapas são automatizadas. Os cartuchos são pré-carregados com os reagentes necessário para o processamento da amostra, extração de DNA, amplificação e detecção por laser dos alvos dos marcadores moleculares (WHO, 2013). Atualmente, o HCFMRP-USP têm um convênio com o Programa Nacional de Combate à Tuberculose (PNCT) do Ministério da Saúde, que fez a doação do equipamento ao hospital e disponibiliza os cartuchos utilizados na rotina.

3.5 Compilação dos dados e classificação dos pacientes

Foram compilados em uma tabela do programa Excel[®] (Microsoft), obtida por meio de solicitação formal ao setor de dados médicos do HCFMRP-USP, os dados de registro hospitalar e nome dos pacientes, assim como seus respectivos resultados de exames de baciloscopia, cultura com identificação e TB-TRM com

suas respectivas datas de realização. Os pacientes foram analisados individualmente quanto ao número de baciloscopias, cultura e TB-TRM realizados em uma mesma amostra, assim quanto ao intervalo entre realização de novos exames necessários na investigação diagnóstica. Foi estipulado um prazo máximo de oito dias entre a data do primeiro e o último exame com base no período máximo geralmente encontrado em isolamento respiratório para se obter no mínimo as três baciloscopias exigidas para a retirada do paciente.

Posteriormente os pacientes foram classificados em três grupos. O primeiro grupo era composto por 328 pacientes que tinham realizado, uma única amostra, uma baciloscopia, uma cultura e um TB-TRM. O segundo grupo era composto por 100 pacientes que realizaram duas baciloscopias, duas culturas e apenas um TB-TRM. O terceiro grupo, modelo similar ao encontrado nas situações de isolamento respiratório, continha 224 pacientes com três ou mais amostras, que foram realizados no mínimo três baciloscopias, três culturas e apenas um TB-TRM, pois o Programa Nacional de Combate à Tuberculose permite que seja realizado apenas um TB-TRM por paciente dentro do período de tempo estipulado no estudo. Nos pacientes que realizaram baciloscopia seriada, foi avaliado o tempo entre a realização dos exames (baciloscopia e TB-TRM) com o intuito de estimar o período médio de investigação de tuberculose.

Figura 1 - Fluxograma da formação dos grupos dos pacientes.

Legenda: TB-TRM: teste rápido molecular (Xpert Mtb/RIF)

3.6 Análise estatística

Foram analisados os dados dos resultados dos exames de baciloscopia, teste molecular Xpert MTB/RIF e cultura, avaliando a concordância entre eles. Também foram analisados a sensibilidade, especificidade e valores preditivos negativo e positivo do teste.

3.7 Aspectos éticos

O projeto foi analisado pelo comitê de ética em pesquisa, em sua 417ª reunião ordinária realizada em 09 de novembro de 2015 e enquadrado na categoria: aprovado, bem como a solicitação de dispensa do termo de consentimento livre e esclarecimento, de acordo com o processo HCRP nº 15833-2015.

4 Resultados

4.1 Grupo 1: análise geral

Neste grupo, formado pela maioria dos pacientes 328 (45%) foi realizado apenas uma baciloscopia, uma cultura e um TB-TRM. Com relação ao resultado da baciloscopia, 306 (93%) foram negativas. Dessas, 9 (3%) o TB-TRM foi positivo e em 297 (97%) negativo. Dos 9 (3%) pacientes em que o TB-TRM foi discrepante da baciloscopia negativa, 5 (2%) a cultura foi positiva, concordando com o TB-TRM. Nos outros 4 (1%) casos a cultura foi negativa. Esses quatro casos foram individualmente analisados e demonstraram no histórico do prontuário eletrônico que haviam realizado tratamento para tuberculose anteriormente, e provavelmente restava ainda bacilos inviáveis para crescimento em cultura, mas com material genético suficiente para ser detectado pelo TB-TRM. Dos 297(97%) TB-TRM que concordaram com a baciloscopia negativa, 295 (96%) apresentaram também cultura negativa e somente 2 (0,6%) apresentaram cultura positiva para *M. tuberculosis*, onde nenhum outro método foi capaz de detectar. Quando analisamos as baciloscopias positivas 22(7%), o TB-TRM concordou em 100%, assim como a cultura que foi positiva para *M. tuberculosis*, comprovando todos os casos positivos (Figura 2).

Figura 2 - Fluxograma do grupo 1.

Legenda: TB-TRM: teste rápido molecular (Xpert Mtb/RIF); TB: tuberculose

4.1.1 Grupo 1: análise da baciloscopia *versus* cultura

Quando analisamos individualmente os resultados da baciloscopia com a cultura, que é o padrão de referência atual para diagnóstico, encontramos uma sensibilidade de 75% (IC 0.56-0.90) e uma especificidade de 100% (IC 0.99-1.00). Quanto aos valores preditivos, encontramos 100% (IC 0.85-1.00) de valor preditivo positivo e 98% (IC 0.95-0.99) para o valor preditivo negativo.

4.1.2 Grupo 1: análise do TB-TRM *versus* cultura

Quando analisamos individualmente os resultados do TB-TRM com a cultura encontramos uma sensibilidade de 93% (IC 0.77-0.99) e uma especificidade de 99% (IC 0.97-1.00). Quanto aos valores preditivos, encontramos 87% (IC 0.70-0.96) de valor preditivo positivo e 99% (IC 0.98-1.00) de valor preditivo negativo.

4.2 Grupo 2: análise geral

Neste grupo, formado pela minoria dos pacientes 100 (15%) foram realizadas duas baciloscopias, duas culturas e um TB-TRM. Com relação ao resultado da baciloscopia, 88 (88%) foram negativas. Dessas, 83 (83%) o TB-TRM foi negativo e 5 (5%) TB-TRM positivo. Destes últimos cinco pacientes, somente um a cultura foi positiva para *M. tuberculosis*, enquanto que os outros quatro pacientes apresentaram cultura negativa. Estes tiveram também seus prontuários revisados e foram encontrados histórico de tratamento em todos. Todos os 83 pacientes com TB-TRM negativos apresentaram cultura negativa. Quando analisamos as baciloscopias positivas 12 (12%), o TB-TRM foi positivo em 11 (11%) e negativo em uma (1%). Esta única discrepância é revelada pela cultura positiva para micobactérias não tuberculosas (MNT), não pertencentes ao complexo *Mycobacterium tuberculosis*. Já os 11 pacientes com TB-TRM positivo foram todos confirmados pela cultura (Figura 3).

Figura 3 - Fluxograma do grupo 2.

Legenda: TB-TRM: teste rápido molecular (Xpert Mtb/RIF); MNT: micobactérias não tuberculosas; TB: tuberculose

4.2.1 Grupo 2: análise da baciloscopia *versus* cultura

Quando analisamos individualmente os resultados da baciloscopia com a cultura, encontramos uma sensibilidade de 92% (IC 0.62-1.00) e uma especificidade de 99% (IC 0.99-1.00). Quanto aos valores preditivos, encontramos 92% (IC 0.62-1.00) de valor preditivo positivo e 99% (IC 0.94-1.00) de valor preditivo negativo.

4.2.2 Grupo 2: análise do TB-TRM *versus* cultura

Quando analisamos individualmente os resultados do TB-TRM com a cultura encontramos uma sensibilidade de 100% (IC 0.74-1.00) e uma especificidade de 95% (IC 0.89-0.99). Quanto aos valores preditivos, encontramos 75% (IC 0.48-0.93) de valor preditivo positivo e 100% (IC 0.96-1.00) de valor preditivo negativo.

4.3 Grupo 3: análise geral

Neste grupo, considerado o grupo modelo para investigação de tuberculose em isolamento respiratório é formado 224 (30%) pacientes. Com relação à baciloscopia, eram necessárias três baciloscopias ou mais, realizadas dentro de um

período de oito dias, média do tempo encontrada na investigação de pacientes internados em isolamento respiratório. Foram realizadas também três ou mais culturas e um TB-TRM. Com relação aos resultados da baciloscopia, 208 (92%) apresentaram resultado negativo. Destes, em 201 (89%) o TB-TRM foi negativo e em 7 (3%) foi positivo, sendo todos confirmados pela cultura. Dentre os 201 pacientes com TB-TRM negativo, 196 (88%) foram confirmados pela cultura negativa, enquanto que 5 (2%) foram positivos somente na cultura. Com relação às baciloscopias, 16 (8%) foram positivas. Destas, 13 (5%) apresentaram TB-TRM positivo e posteriormente também cultura positiva, enquanto que em 3 (1%) o TB-TRM foi negativo e a cultura positiva para MNT, não pertencentes ao complexo *Mycobacterium tuberculosis* (Figura 4).

Figura 4 - Fluxograma do grupo 3.

Legenda: TB-TRM: teste rápido molecular (Xpert Mtb/RIF); MNT: micobactérias não tuberculosas; TB: tuberculose

4.3.1 Grupo 3: análise da baciloscopia *versus* cultura

Quando analisamos individualmente os resultados da baciloscopia com a cultura, encontramos uma sensibilidade de 52% (IC 0.31-0.72) e uma especificidade de 98% (IC 0.96-1.00). Quanto aos valores preditivos, encontramos 81% (IC 0.54-0.96) de valor preditivo positivo e 94% (IC 0.90-0.97) de valor preditivo negativo.

4.3.2 Grupo 3: análise do TB-TRM *versus* cultura

Quando analisamos individualmente os resultados do TB-TRM com a cultura encontramos uma sensibilidade de 80% (IC 0.59-0.93) e uma especificidade de 100% (IC 0.98-1.00). Quanto aos valores preditivos, encontramos 100% (IC 0.82-1.00) de valor preditivo positivo e 98% (IC 0.94-0.99) de valor preditivo negativo. Na Tabela 1 os resultados dos três grupos são apresentados simultaneamente.

Tabela 1 - Comparação do desempenho da baciloscopia e do TB-TRM.

		SENSIBILIDADE 95%CI	ESPECIFICIDADE 95%IC	VPP 95%IC	VPN 95%IC
GRUPO 1	BACILOSCOPIA	76% (0.56, 0.90)	100% (0.99, 1.00)	100% (0.85, 1.00)	98% (0.95, 0.99)
328 PACIENTES	TB-TRM	93% (0.77, 0.99)	99% (0.97, 1.00)	87% (0.70, 0.96)	99% (0.98, 1.00)
GRUPO 2	BACILOSCOPIA	92% (0.62, 1.00)	99% (0.94, 1.00)	92% (0.62, 1.00)	99% (0.94, 1.00)
100 PACIENTES	TB-TRM	100% (0.74, 1.00)	95% (0.89, 0.99)	75% (0.48, 0.93)	100% (0.96, 1.00)
GRUPO 3	BACILOSCOPIA	52% (0.31, 0.72)	98% (0.96, 1.00)	81% (0.54, 0.96)	94% (0.90, 0.97)
224 PACIENTES	TB-TRM	80% (0.59, 0.93)	100% (0.98, 1.00)	100% (0.83, 1.00)	97% (0.94, 0.99)

Legenda: TB-TRM: teste rápido molecular (Xpert Mtb/RIF); IC: intervalo de confiança; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo

4.4 Avaliação do tempo total estimado entre a realização de baciloscopias

O intervalo médio entre as baciloscopias em nosso estudo foi de 84 horas, perfazendo em torno de 3,5 dias entre elas. Este intervalo médio para o TB-TRM foi de 24 horas, pois o resultado é disponibilizado no mesmo dia do processamento da primeira amostra.

4.5 Modelo de fluxograma de recomendação de utilização do teste molecular rápido para o cenário de isolamento respiratório para TB

Legenda: TB-TRM: teste rápido molecular (Xpert Mtb/RIF); MNT: micobactérias não tuberculosas; (-) resultado negativo; (+) resultado positivo.

5 Discussão

Um ano antes da recomendação do CDC, um estudo publicado por Chaisson et al. (2014), com 142 admissões hospitalares em isolamento respiratório, avaliando somente um resultado TB-TRM, apresentou um valor preditivo negativo de 99%, recomendando a utilização de um TB-TRM para retirada do paciente em isolamento. Eles ainda complementam ressaltando que 90% dos pacientes internados em isolamento respiratório poderiam ser retirados do isolamento com apenas um teste negativo, economizando recursos para o hospital e favorecendo a rotatividade para novas internações nestes leitos especializados e muitas vezes indisponíveis.

Assim, o estudo de Chaisson et al. em 2014 foi um dos primeiros a apontar um único teste rápido molecular como suficiente para retirar do isolamento. Isso se deve a grande parte dos estudos ser realizado em países economicamente desenvolvidos que autorizam a realização de testes moleculares seriados sem restrições protocolares, fato que não se aplica nos países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, como o Brasil, justamente os que apresentam maiores taxas de TB e menores números de leitos de isolamento hospitalar.

Em outro estudo do mesmo ano, Lippincott et al. (2014) analisaram 207 pacientes em isolamento respiratório. Eles avaliaram estratégias de realização de um a três TB-TRM em amostras seriadas afim de avaliar os benefícios. Não foi encontrado superioridade em realizar mais do que um teste molecular e ainda ressaltaram a importância econômica de retirar o paciente mais rapidamente do leito de isolamento,

Embasado principalmente nestes dois estudos anteriores, o CDC em 2015, publicou um parecer autorizando a retirada do isolamento respiratório a partir de um ou dois testes de TB-TRM negativos devido a superioridade sobre três baciloscopias seriadas. A partir disso, novos estudos começaram a avaliar o TB-TRM na redução do tempo de isolamento respiratório (CDC, 2015).

No Brasil, uma carta ao editor publicada por Resende (2016) ressaltava a inexistência de estudos locais publicados sobre a aplicação do TB-TRM em isolamento respiratório. Entretanto, pouca literatura nacional sobre o tema foi produzida.

Um dos poucos estudos brasileiros sobre o tema, mas sem aplicar ao isolamento respiratório, foi publicado pelo grupo de Silva et al. (2018) com 407 pacientes, divididos entre pacientes HIV positivos e HIV negativos. Mesmo não se tratando exclusivamente sobre isolamento respiratório conseguimos correlacionar os

resultados encontrados, sendo valores preditivos negativos e positivos de 100%, igual nos os dois grupos do estudo, indicando que mesmo entre grupos soro discordantes o valor preditivo negativo se mostrou igual.

Em um artigo brasileiro de revisão sobre a aplicação de TB-TRM em diversos cenários Lima et al. (2016) demonstrou que, quando comparado com a baciloscopia, o teste molecular apresenta ótimos resultados, principalmente quando a baciloscopia é negativa, mas ressalta ainda a necessidade de mais estudos, principalmente com taxas de incidência da doença variada

Nosso estudo, um dos poucos envolvendo a aplicação do TB-TRM e isolamento respiratório no Brasil, encontrou resultados significativos que corroboram com utilização do TB-TRM negativo na retirada do paciente do isolamento respiratório.

Todos grupos apresentaram superioridade do TB-TRM em relação à baciloscopia quanto a exclusão da TB. Em nenhum caso de TB o exame microscópico foi positivo e o TB-TRM negativo. Nos casos em que a cultura foi positiva para TB, e o TB-TRM negativo, a baciloscopia, independentemente da quantidade, também foi negativa, ou seja, semelhante ao teste molecular, não apresentando superioridade na detecção da doença. Analisando os valores preditivos negativos do TB-TRM, observa-se que também foram superiores a baciloscopia, demonstrando ser um grande preditor de ausência de tuberculose.

Em um outro estudo recente e semelhante ao nosso, Poonwala et al., (2018) avaliou o impacto da utilização de um único TB-TRM na descontinuação da internação em leitos de isolamento. A população de estudo foi de 124 pacientes. O valor preditivo negativo encontrado foi de 99%. Outro ponto importante apontado no estudo e semelhante ao nosso foram que todos TB-TRM negativos com baciloscopias positivas apresentaram cultura positiva para micobactérias atípicas. Nosso trabalho encontrou quatro casos demonstrando uma importante aplicação da associação baciloscopia positiva com TB-TRM negativo na suspeita de micobactérias atípicas envolvidas na doença do paciente, sem indicar comprometimento na especificidade do TB-TRM.

Em relação à utilização de um único teste e a presença de falso-negativos, a literatura sugere que são eventos raros, mesmo em estudos anteriores com algoritmos incorporando 2 ou mais TB-TRM. No entanto, apesar da importante sensibilidade incremental do teste molecular sobre a baciloscopia, deve-se ter

cuidado ao tomar decisões clínicas com base nos resultados negativos do TB-TRM, particularmente (Chaisson et al., 2019).

Um outro aspecto importante a ser avaliado é a realização do TB-TRM em diversos cenários de prevalência de tuberculose. No trabalho de Huh et al. (2014) eles comentam sobre essa variação de prevalência e apontam que o TB-TRM é um ótimo exame para exclusão da doença em cenários de baixa prevalência. Opota et al. (2016), em um cenário também de baixa prevalência de tuberculose, aponta o TB-TRM com um valor preditivo negativo de 100%. No estudo, demonstrando a superioridade de detecção da TB, 11 pacientes apresentaram baciloscopias negativas e TB-TRM positivos, dentre 242 analisados. No nosso estudo, englobando os três grupos, foram encontrados 21 pacientes com baciloscopias negativas e que foram detectadas somente pelo TB-TRM. Alguns deles estavam em tratamento ou haviam terminado recentemente, demonstrando falha na solicitação do exame, pois o TB-TRM continua positivo durante o tratamento e enquanto houver material genético do bacilo no paciente, sendo desnecessário nestes casos.

Em um estudo prospectivo chinês Pan et al. (2018) demonstrou a superioridade do TB-TRM quando comparado a baciloscopia. Superioridade em detectar casos onde a baciloscopia falhou e principalmente na exclusão da doença, com valores preditivos negativos de 80% para o TB-TRM, enquanto que a baciloscopia obteve valores preditivos negativos de 70%. O estudo foi realizado com lavado broncoalveolar, uma alternativa para amostras respiratórias com grande utilidade em situações específicas e que também foi incluída em nosso estudo.

Em relação ao tempo de investigação em isolamento respiratório é notório o prolongado período quando se depende das baciloscopias seriadas até a confirmação de resultados negativos. Em um estudo de Millman et al. (2013) a utilização da baciloscopia levou, em média a uma internação de 2,7 dias para completar a investigação. Com a implementação do TB-TRM esse tempo caiu para 1,4 dias. A redução anual do uso leito/dia caiu de 632 para 328 dias.

No estudo de Lippincott et al. (2014) a média das baciloscopias foi de 68 horas, enquanto que com o teste molecular a redução foi para 20,8 horas. No estudo de Chaisson et al. (2014), a média foi de 66 horas para as baciloscopias necessárias e com a aplicação de um TB-TRM esse tempo reduziria para 26 horas em média. Com resultados semelhantes em nosso estudo, a média, em horas, para completar as três baciloscopias negativas exigidas para retirada do isolamento foi de 84 horas,

já o TB-TRM apresentou um tempo médio para a disponibilização do resultado de 24 horas.

E ainda mais surpreendente foi a avaliação do grupo de Poonwala et al. (2018), que aplicou um modelo ativo de melhoria na comunicação e logística entre os processos hospitalares, que abrangia desde admissão até a liberação do resultado do TB-TRM e obteve um tempo de 12 horas somente para a retirada do paciente. No modelo tradicional o grupo também obteve valores em torno de 65 horas. Este estudo demonstra que a associação entre a ferramenta molecular do TB-TRM e melhorias na gestão de processos hospitalares podem resultar em reduções significativas de tempo para a tomada de decisão pela equipe médica sobre a liberação do leito.

Em termos financeiros, apesar do nosso trabalho não objetivar o estudo da relação custo-internação, estima-se que a implementação de um único TB-TRM para a tomada de decisão de retirada do isolamento economizaria em torno de 500.000 dólares americanos anualmente, os custos hospitalares médios do teste molecular negativo para TB diminuíram de US \$ 46.921 para US \$ 33.574 após a implementação do algoritmo com o teste molecular, proporcionando uma economia média de US \$ 13.347 por paciente. Os autores estimaram a utilização e os custos para aproximadamente 250 pacientes que completam a avaliação da TB a cada ano e projetou uma economia anual total para o hospital de US \$ 3,3 milhão (Chaisson et al., 2018)

Sobre esta melhoria na operacionalização, a OMS recomenda a utilização da disponibilidade de recursos financeiros, recursos humanos e outros recursos e medidas que aplicadas em conjunto resultem na otimização do isolamento em pacientes suspeitos de TB (WHO, 2018). Chaisson et al. (2019), em um novo estudo reforça a vantagem de um algoritmo com o TB-TRM entre um grupo seletivo de intervenções que foram mostrados para avançar o "objetivo quádruplo": melhor saúde da população, melhor experiência do paciente, melhor experiência clínica e menores custos.

Outra questão decorrente do longo período de isolamento e muitas vezes negligenciadas são os aspectos psicológicos envolvidos nos pacientes internados em isolamento respiratórios. Taxas de ansiedade e depressão são superiores a outros pacientes hospitalizados em leitos convencionais. Apesar de poucos estudos abordarem a questão, a privação social provocada pelo isolamento respiratório,

associado ao estigma sobre a presença de uma doença infecciosa pode desencadear uma série de alterações emocionais e cognitivas, podendo alguns casos graves evoluir para confusão, sonolência excessiva e alucinações, demonstrando a complexidade da evolução clínica nestes pacientes (GAMMOM, 1999).

Dessa forma, é essencial que os pacientes sejam informados inicialmente sobre a justificativa para separação respiratória ou medidas de isolamento e que o apoio psicológico seja fornecido efetivamente aos pacientes que estão isolados, com equipes treinadas para o reconhecimento de casos com esta evolução (WHO, 2019).

Em consonância com esta questão, a operacionalização técnica e logística da utilização do TB-TRM e a pronta retirada do paciente com teste negativo do leito de isolamento pode beneficiar toda rede de assistência. O hospital, a princípio, já observa a melhora no fluxo de retirada de leitos de isolamento e consequentemente maior disponibilização de leitos, proporcionando novas internações que diminuem o problema da presença de pacientes suspeitos de TB em locais inapropriados dentro das instituições de saúde. Já o profissional de saúde diminui o contato com pacientes suspeitos fora do ambiente protegido, reduzindo a exposição ao bacilo. Ainda, o paciente recebe o diagnóstico mais rapidamente, favorecendo as decisões clínicas em relação ao tratamento.

Nosso estudo apresenta algumas limitações. O primeiro ponto é que foi realizado em um hospital universitário terciário público, sendo que outros estudos nesta temática têm sido conduzidos em diferentes cenários. Assim, a particularidade entre eles deve ser considerada. Nossos dados são provenientes de pacientes de enfermarias e ambulatorios, com diferentes condições clínicas, sem a seleção exclusiva de pacientes em isolamento respiratório. Dessa forma, nosso fluxograma de recomendação é baseado em um quadro clínico-laboratorial diverso. Outro ponto a ser comentado é que somente 30% dos pacientes no estudo apresentou as três baciloscopias usualmente solicitadas no modelo de isolamento respiratório. Apesar de interessante, analisar as causas deste baixo número de amostras extrapola os objetivos do estudo. Entretanto, a análise dos dados sugere que nestes casos a principal suspeita era tuberculose e para a confirmação laboratorial foi necessária à coleta de amostras seriadas. Em relação aos prontuários eletrônicos e ou de papel, somente foram consultados a fim de elucidação e/ou confirmação diagnóstica.

Dados demográficos, clínicos e epidemiológicos, não foram analisados, apesar de reconhecermos a necessidade de estudos futuros envolvendo estas abordagens.

Por outro lado, nosso estudo apresenta alguns pontos fortes. O Laboratório de Micobactérias do HCRP-FMRP-USP é composto por profissionais especializados em todas as etapas do processo, o que demonstra, apesar da superioridade do TB-TRM, altas taxas de sensibilidade da baciloscopia, quando comparados a outros estudos, como o recente estudo de Lee et al. (2019), que apresentou uma sensibilidade de apenas 38%. Outro ponto a ser considerado é a relação clínico-laboratorial presente nas discussões e resoluções de casos em que a possibilidade de implementação de protocolos e melhorias nos processos podem ser efetivamente aplicadas.

6 Conclusão

Em conformidade com os dados apresentados, a utilização de um único TB-TRM negativo pode auxiliar a decisão clínica de retirar o paciente do leito de isolamento respiratório. A aplicação deste teste em consonância a melhorias administrativas, em especial aos processos logísticos envolvidos da recepção do paciente sintomático respiratório até a liberação do teste molecular, aumenta a possibilidade deste resultado promover uma melhoria significativa na promoção de saúde nas instituições que são referência em tuberculose hospitalar.

Referências

ABE, C. et al. Simple and rapid identification of the *Mycobacterium tuberculosis* complex by immunochromatographic assay using anti-MPB 64 monoclonal antibodies. *J Clin Microbiol.*, v. 37, n. 11, p. 3693-97, 1999.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual nacional de vigilância laboratorial da tuberculose e outras micobactérias**. Brasília, DF, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil**. Brasília, DF, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. **Boletim Epidemiológico**, v. 50, n. 9. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2019.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Guidelines for preventing the transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in health-care facilities. **MMWR Recomm. Rep.**, v. 43, n. RR-13, p. 1-132, 1994.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Guidelines for preventing the transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in health-care settings. **MMWR Recomm. Rep.**, v. 54, n. RR-17, p. 1-141, 2005.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in healthcare settings, 2007. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/hicpac/2007IP/2007isolationPrecautions.Html>>. Acesso em: 01 jun. 2019.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Availability of an assay for detecting *Mycobacterium tuberculosis*, including rifampin-resistant strains, and considerations for its use. **MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.**, v. 62, n. 41, p. 821-7, 2013.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC) Revised device labeling for the Cepheid Xpert MTB/RIF assay for detecting *Mycobacterium tuberculosis*. **MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.**, v. 64, n. 7, p. 193, 2015.

CHAISSON L.H. et al. Impact of GeneXpert MTB/RIF Assay on triage of respiratory isolation rooms for inpatients with presumed tuberculosis: a hypothetical trial. **Clin Infect Dis.**, v.59, n. 10, p. 1353-60, 2014.

CHAISSON L.H. et al. Association of rapid molecular testing with duration of respiratory isolation for patients with possible tuberculosis in a US Hospital. **JAMA Intern. Med.**, v. 178, n. 10, p. 1380-8, 2018.

CHAISSON, L. H.; DAVIS, J. L. Respiratory isolation based on rapid molecular testing in an intermediate tuberculosis-burden country-reply. **JAMA Intern. Med.**, v. 179, n. 1, p. 125-6, 2019.

COOKSON, S. T.; JARVIS, W. R. Prevention of nosocomial transmission of Mycobacterium tuberculosis. **Infect. Dis. Clin. North Am.**, v. 11, n. 2, p. 385-409, 1997.

FRIDKIN, S.K. et al. SHEA-CDC TB survey, Part II: Efficacy of TB infection control programs at member hospitals, 1992. Society for Healthcare Epidemiology of America. **Infect. Control. Hosp. Epidemiol.**, v. 16, n. 3, p. 135-40, 1995.

GAMMOM J. The psychological consequences of source isolation: a review of the literature. **J. Clin. Nurs.**, v. 8, n. 1, p. 13-21, 1999.

HUH, H.J. et al. Performance evaluation of the Xpert MTB assay according to its clinical application. **BMC Infectious Dis.**, v. 14, p. 589, 2014.

LEE HS, et al. Xpert MTB/RIF assay as a substitute for smear microscopy in an intermediate-burden setting. **Am J Respir Crit Care Med.**, v. 199, n. 6, p. 784-94, 2019.

LIMA et al. GeneXpert MTB/RIF assay for diagnosis of tuberculosis. **Rev Pan-Amaz Saude**, v. 8, n. 2, p. 67-78, 2017.

LIPPINCOTT, C.K. et al. Xpert MTB/RIF assay shortens airborne isolation for hospitalized patients with presumptive tuberculosis in the United States. **Clin. Infect. Dis.**, v. 59, n. 2, p. 186-92, 2014.

LUETKEMEYER A. et al. **Xpert MTB/RIF versus AFB smear to determine respiratory isolation of U.S. TB suspects.** Presented at the Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 23–26, 2015, Seattle, Washington.

MASE, S.R. et al. Yield of serial sputum specimen examinations in the diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review. **Int. J. Tuberc. Lung. Dis.**, v. 11, n. 5, p. 485-95, 2007.

MATHEW, P. et al. Are three sputum acid-fast bacillus smears necessary for discontinuing tuberculosis isolation? **J. Clin. Microbiol.**, v. 40, n. 9, p. 3482-4, 2002.

MILLMAN, A. J. et al. Rapid molecular testing for TB to guide respiratory isolation in the US: a cost-benefit analysis. **PloS One**, v. 8, n. 11, p. e79669, 2013.

OPOTA, O. et al. Added value of molecular assay Xpert MTB/RIF compared to sputum smear microscopy to assess the risk of tuberculosis transmission in a low-prevalence country. **Clin Microbiol Infect.**, v. 22, n. 7, p. 613-9, 2016.

PAN, X. et al. Comprehensive evaluation of Xpert MTB/RIF assay with bronchoalveolar lavage fluid as a single test or combined with conventional assays for diagnosis of pulmonary tuberculosis in China: a two-center prospective study. **Front. Microbiol.**, v. 9, p. 444, 2018.

PAZIN-FILHO, A. et al. Tuberculosis among health care workers in a Brazilian tertiary hospital emergency unit. **Am J Emerg Med.**, v. 26, n. 7, p. 796-8, 2007.

PEREIRA, G. R. et al. Impact of introduction of Xpert MTB/RIF test on tuberculosis (TB) diagnosis in a city with high TB incidence in Brazil. **PLoS One**, v. 13, n. 3, p. e0193988, 2018.

PIRES NETO, R.J. et al. Tuberculosis in hospital environment: clinical profile in a tertiary hospital from Ceará and level of knowledge of health personnel about control measures. **Rev. Bras. Prom. Saúde.**, v. 23, n. 3, p. 260-7, 2010.

POONAWALA, H. et al. Use of a single Xpert MTB/RIF assay to determine the duration of airborne isolation in hospitalized patients with suspected pulmonary tuberculosis. **Infect. Control Hosp. Epidemiol.**, v. 39, n. 5, p. 590-5, 2018.

RESENDE, M. R. et al. Indicadores relacionados ao retardo no diagnóstico e na instituição das precauções para aerossóis entre pacientes com tuberculose pulmonar bacilífera em um hospital terciário. **J. Bras. Pneumol [online]**, v. 31, n. 3, p. 225-30, 2005.

RESENDE, M.R. How we can utilize the Xpert MTB/RIF assay to decide on airborne infection isolation of inpatients with tuberculosis suspicion in Brazil: a brief review of the current data. **Braz J Infect Dis**, v. 20, n. 1, p. 105-106, 2016.

TOSTMANN, A. et al. Tuberculosis transmission by patients with smear-negative pulmonary tuberculosis in a large cohort in the Netherlands. **Clin. Infect. Dis.**, v. 47, n. 9, p. 1135-42, 2008.

US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). New data shows test can help physicians remove patients with suspected TB from isolation earlier. 2015. Disponível em: <<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm434226.htm>> Acesso em: 30 maio 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children.** Geneva: WHO, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **The end TB strategy - global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015.** Geneva: WHO, 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global tuberculosis report 2018.** Geneva: WHO, 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Weekly epidemiological record.** Geneva: WHO, 2018.

Anexo

ANEXO A

Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Ribeirão Preto, 11 de novembro de 2015

Ofício nº 4015/2015
CEP/MGV

Prezados Senhores,

O trabalho intitulado **“TESTE RÁPIDO MOLECULAR PARA TUBERCULOSE (TB-TRM) PARA GESTÃO DE LEITOS DE ISOLAMENTO RESPIRATÓRIO EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA TERCIÁRIA” – versão 2, de 05/11/2015**, foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 417ª Reunião Ordinária realizada em 09/11/2015 e enquadrado na categoria: APROVADO, bem como a solicitação de dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com o Processo HCRP nº 15833/2015.

Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (ICH-GCP), bem como a Resolução nº 466/12 CNS/MS.

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.

Atenciosamente.

DR^a. MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
Coordenadora do Comitê de Ética em
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimos Senhores
LUCAS JOSÉ BAZZO MENON
PROF.DR.VALDES ROBERTO BOLLELA(Orientador)
Depto. de Clínica Médica

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Campus Universitário – Monte Alegre
14048-900 Ribeirão Preto SP

Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP e FMRP-USP
FWA-00002733; IRB-00002186 e Registro PB/CONEP nº 5440
(16)3602-2228/cep@hcrp.usp.br

www.hcrp.usp.br