

Projeto de Pesquisa: Teste rápido molecular para tuberculose (TB-TRM) para gestão de leitos de isolamento respiratório em hospital de referência terciária.

Informações Preliminares

Responsável Principal

CPF/Documento:	CPF	Nome:	autoria
Telefone:	telefone	E-mail:	email

Instituição Proponente

CNPJ: 56.023.443/0001-52	Nome da Instituição: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -
--------------------------	--

É um estudo internacional? Não

■ **Assistentes**

CPF/Documento	Nome
CPF	autoria

■ **Equipe de Pesquisa**

CPF/Documento	Nome
CPF	autoria

Área de Estudo

Grandes Áreas do Conhecimento (CNPq)

- Grande Área 4. Ciências da Saúde

Propósito Principal do Estudo (OMS)

- Saúde Coletiva / Saúde Pública

Título Público da Pesquisa: Teste rápido molecular para tuberculose (TB-TRM) para gestão de leitos de isolamento respiratório em hospital de referência terciária.

Contato Público

CPF/Documento	Nome	Telefone	E-mail
CPF	autoria	telefone	email

Contato Lucas José Bazzo Menon

Desenho:

Trata-se de um estudo descritivo que pretende avaliar o potencial impacto do TRM-TB no tempo necessário para manter ou retirar um paciente do isolamento respiratório, antes e após a incorporação de uma nova tecnologia para o diagnóstico da TB pulmonar em um hospital terciário. 1-Obtenção e processamento das amostras As amostras serão coletadas por ocasião da investigação diagnóstica rotineira de TB, segundo indicação da equipe médica que acompanha o paciente e seguirão o fluxo já estabelecido para estes casos: exame direto pela baciloscopia após coloração de Ziehl-Neelsen e incubação em meio de cultura líquido no sistema automatizado MGIT 960® (MGIT 960; Becton Dickinson Diagnostic Systems, Sparks, MD), após processo de descontaminação pela técnica de Petroff. A identificação do complexo Mycobacterium tuberculosis será realizada por meio do teste imunocromatográfico rápido TB Ag MPT64 TEST BIOEASY (SD Biotec, Standard Diagnostics, Suwon, South Korea) diretamente do meio de cultura líquido, conforme instruções do fabricante. O TRM-TB utilizado neste estudo é o Xpert-MTB/RIFM (Cepheid, Sunnyvale, CA, United States) a ser realizado conforme instruções do fabricante na mesma amostra em que a baciloscopia e cultura. Atualmente, o HCFMRP-USP têm um convênio com o Programa Nacional de Combate a Tuberculose (PNCT) do Ministério da Saúde que fez a doação do equipamento ao hospital e disponibiliza os cartuchos utilizados na rotina. 2-Coleta e compilação dos resultados Serão compilados em uma tabela do programa excel os registros dos pacientes e seus respectivos exames de baciloscopia, detalhando a quantidade de amostras solicitadas e o intervalo entre elas, assim como a data e o resultado do teste molecular Xpert MTB/RIF e das culturas em meio líquido. 3-Obtenção da taxa de ocupação dos leitos de isolamento Será solicitada ao controle de leitos informações sobre identificação dos pacientes e seu período de internação nos leitos de isolamento respiratório da Unidade de Emergência e do HCFMRP-USP Campus. 4-Análise estatística Serão analisados os dados dos resultados dos exames de baciloscopia, teste molecular Xpert MTB/RIF e cultura, avaliando a concordância entre eles. Também serão analisados e vinculados os resultados dos exames segundo as taxas de ocupação dos leitos de isolamento obtidos pelo controle de leitos. 5-Formulação de um fluxograma para orientar a investigação de pacientes com suspeita de TB em isolamento respiratório. Após a análise estatística e a obtenção da concordância entre os resultados dos exames, será proposto um fluxograma que leve em conta o resultado do teste rápido molecular nos casos de internação em leitos de isolamento, caso realmente seja efetivo e seguro retirar o paciente do isolamento mais rapidamente.

Apoio Financeiro

CNPJ	Nome	E-mail	Telefone	Tipo
				Financiamento Próprio

Palavra Chave

Palavra-chave
Tuberculose
diagnóstico

Resumo:

RESUMO A Tuberculose ainda é uma doença de grande preocupação global. Muitas vezes, a investigação de pacientes com sintomas respiratórios precisa ser feita, devido à complexidade dos casos, em ambiente hospitalar. Nestes casos, é recomendado que a internação seja feita em leitos de isolamento respiratório para aerossóis durante a investigação de TB. Entretanto, um dos maiores problemas nos serviços de pronto atendimento e nas enfermarias de hospitais gerais é a disponibilidade de leitos de isolamento respiratório para estes casos. Assim, quanto antes se afastar o diagnóstico de TB nestes pacientes com sintomas respiratórios, maior será a disponibilidade dos escassos leitos de isolamento. Atualmente, requer-se três baciloscopias negativas, realizadas em dias diferentes para liberar um paciente do isolamento. Na prática, o tempo necessário entre a coleta do exame e sua disponibilização pode chegar até a uma semana, agravando ainda mais a situação de falta de leitos de isolamento. Recentemente o Ministério da Saúde disponibilizou um teste molecular rápido para o diagnóstico da TB, que tem como principais características uma alta sensibilidade e um elevado valor preditivo negativo, ou seja, um resultado negativo é forte preditor de ausência da doença. Baseado nessa problemática, este estudo pretende avaliar a aplicação de um teste molecular rápido, o GeneXpert MTB/RIF, na investigação (confirmação e/ou exclusão) de TB em pacientes internados no Hospital das Clínicas da FMRP-USP, quando comparado aos métodos tradicionais de triagem (baciloscopia) e a cultura como padrão-ouro no diagnóstico da doença. Pretende-se avaliar o impacto da incorporação desta tecnologia na tomada de decisão sobre manter ou retirar um paciente do isolamento respiratório no hospital.

Introdução:

A tuberculose (TB), apesar dos esforços globais para diagnóstico e tratamento, permanece ainda como um importante problema de saúde pública mundial, acometendo milhões de pessoas a cada ano e sendo considerada a segunda causa de morte por doenças infecciosas, sucedendo apenas o vírus da imunodeficiência humana (HIV). Dentre os desafios atuais para o controle da doença, destacam-se os casos paucibacilares, associados à coinfeção TB/HIV e outras inssupressões induzidas por drogas, assim como a resistência crescente às drogas antituberculosas. (WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), 2014). No Brasil, no período de 2005 a 2014, foram diagnosticados em torno de 73 mil novos casos de tuberculose, com 4.577 óbitos somente em 2013. Estes dados configuram-o no grupo de 22 países que concentram 80% dos casos de tuberculose no mundo segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) (BRASIL, 2015, WHO, 2014). Baseado nestas e em outras taxas globais da doença, a OMS estabeleceu metas desafiadoras para os países na sua estratégia pós-2015, que visa uma mobilização social e política em prol da eliminação da TB como um problema de saúde pública (WHO, 2013b). Seguindo as propostas da OMS, o Brasil prioriza a detecção precoce dos casos, tratamento eficaz, assim como o controle da doença, com uma abordagem multidisciplinar de vulnerabilidades sociais (BRASIL, 2015). Diagnóstico precoce Causada pelo bacilo *Mycobacterium tuberculosis*, a TB acomete diversos órgãos e sistemas, sendo a forma pulmonar bacilífera mais importante e a responsável pela transmissão da doença. Desta forma, a pesquisa baciloscópica direta do escarro torna-se um método simples e fundamental tanto no diagnóstico, detectando de 60% a 80% dos casos, quanto para o controle de tratamento (BRASIL, 2011). A baciloscopia do escarro deve ser solicitada em, 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 que este grupo foi responsável por 13% de transmissão da doença (TOSTMANN et al., 2008). 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). Utilização do teste molecular: No início de 2011, a OMS publicou uma recomendação de 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 FDA norte americano para o diagnóstico da tuberculose em pacientes em tratamento a menos de sete dias (WHO, 2013a). Único teste totalmente automatizado, o Xpert MTB/RIF consiste de um cartucho para detecção molecular do DNA do bacilo da tuberculose e a sua resistência a rifampicina em uma plataforma em tempo real em menos de duas horas, oferecendo acurácia e rapidez diagnóstica, associado à praticidade e simplicidade técnico-laboratorial (WHO, 2013a). Quando associado à baciloscopias negativas é que se observa os melhores avanços desta tecnologia molecular, detectando-se até 78% dos casos confirmados pela cultura (WHO, 2013a). Dessa forma, o Xpert MTB/RIF promoveria um início mais rápido da terapêutica, devido a sua alta sensibilidade, assim como auxiliaria na exclusão da suspeita de TB. Entretanto, ainda há necessidade de novos estudos avaliando o uso em diversos cenários de prevalência da doença e de quantas amostras seriam necessárias na exclusão diagnóstica (WHO, 2013a). Utilização do Xpert MTB/RIF em Isolamentos respiratórios A investigação de pacientes com suspeita de TB muitas vezes se faz necessária por meio de internações hospitalares devido à complexidade e gravidade de alguns casos. Por causada possibilidade de transmissão respiratória da doença, estes pacientes necessitam de leitos especiais, sendo mantidos isolados de outros pacientes (JENSEN et al., 2005). O início da utilização de leitos de isolamento foi por meio de um guia de prevenção e transmissão produzido pelo CDC e publicado em 1994, a partir de casos reemergentes de Tuberculoses provenientes de pacientes HIV, recomendando medidas administrativas para pacientes com suspeita ativa de tuberculose, controle ambiental e uso de equipamentos de proteção individual por parte dos profissionais da área da saúde (JENSEN et al., 2005). Usualmente na investigação são solicitados exames laboratoriais tradicionais de triagem, como a baciloscopia, sendo solicitadas 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 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). Sendo assim, o uso do teste molecular Xpert MTB/RIF, com sua elevada sensibilidade e especificidade, torna-se uma opção diagnóstica no rol de exames iniciais utilizados na triagem de suspeitos de TB, permitindo a confirmação de casos com baciloscopias negativas, reduzindo o tempo total de internação em isolamento, melhorando o fluxo de atendimento de novos casos, diminuindo os custos gerados com a internação do paciente e suas repercussões clínicas, como infecções hospitalares decorrentes do tempo elevado de permanência hospitalar (WHO, 2013a). Recentemente um estudo multicêntrico internacional demonstrou que a utilização de um ou dois testes moleculares Xpert MTB/RIF negativos são muito mais preditivos do que as duas ou três baciloscopias regularmente utilizadas. Com baciloscopias negativas, mas com culturas positivas, um único teste molecular Xpert MTB/RIF detecta 55% dos casos, enquanto dois testes moleculares 69%. Quando comparado com duas ou três baciloscopias positivas com culturas confirmadas para *M. tuberculosis*, um único teste moleculares Xpert MTB/RIF detecta 97% dos casos. Já com dois testes moleculares Xpert MTB/RIF a porcentagem de detecção atinge os 100% dos casos. (LIPPINCOTT et al., 2014). Baseado nestes estudos, em fevereiro de 2015, o FDA autorizou a utilização do Xpert MTB/RIF em lugar das baciloscopias como exame auxiliar nas decisões de retirada do isolamento as suspeitas de tuberculose (US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2015). Apesar de promissor, ainda são poucos estudos concentrados na aplicação do Xpert MTB/RIF em 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 imunossuprimidos por drogas.

Hipótese:

O novo teste molecular favorece um melhor custo benefício da ocupação de leitos públicos, gerando uma economia de recursos e

vantagens de diagnóstico e tratamento eficaz para o paciente.

Objetivo Primário:

Avaliar a utilização do teste molecular rápido para TB na redução do tempo de isolamento respiratório de pacientes com suspeita de tuberculose pulmonar.

Objetivo Secundário:

Avaliar um fluxograma que inclua o TB-TRM para tomada de decisão sobre isolamento respiratório com enfoque no custo efetividade desta medida na gestão de internações em isolamento respiratório

Metodologia Proposta:

Trata-se de um estudo descritivo que pretende avaliar o potencial impacto do TRM-TB no tempo necessário para manter ou retirar um paciente do isolamento respiratório, antes e após a incorporação de uma nova tecnologia para o diagnóstico da TB pulmonar em um hospital terciário.

Riscos:

Isento de riscos, já que o projeto pretende utilizar apenas dados laboratoriais previamente coletados pela equipe assistencial por ocasião de investigação diagnóstica de Tuberculose.

Benefícios:

Caso a utilização do teste molecular Xpert MTB/RIF seja demonstrada como ferramenta de exclusão de TB, resultará em vantagens no diagnóstico mais rápido e tratamento eficaz. Trará também custo benefício na ocupação de leitos públicos, gerando uma economia de recursos.

Metodologia de Análise de Dados:

Serão analisados os dados dos resultados dos exames de baciloscopia, teste molecular Xpert MTB/RIF e cultura, avaliando a concordância entre eles. Também serão analisados e vinculados os resultados dos exames segundo as taxas de ocupação dos leitos de isolamento obtidos pelo controle de leitos.

Desfecho Primário:

não é estudo clínico

Tamanho da Amostra no Brasil: 300

Países de Recrutamento

País de Origem do Estudo	País	Nº de participantes da pesquisa
Sim	BRASIL	300

Outras Informações

Haverá uso de fontes secundárias de dados (prontuários, dados demográficos, etc)?

Não

Informe o número de indivíduos abordados pessoalmente, recrutados, ou que sofrerão algum tipo de intervenção neste centro de pesquisa:

0

Grupos em que serão divididos os participantes da pesquisa neste centro

ID Grupo	Nº de Indivíduos	Intervenções a serem realizadas
0	0	0

O Estudo é Multicêntrico no Brasil?

Não

Propõe dispensa do TCLE?

Sim

Justificativa:

Não haverá contato direto com os pacientes. Serão utilizado apenas dados laboratoriais solicitados por decisão da equipe médica no atendimento aos pacientes (termo de dispensa anexo).

Haverá retenção de amostras para armazenamento em banco?

Não

Cronograma de Execução

Identificação da Etapa	Início (DD/MM/AAAA)	Término (DD/MM/AAAA)
Revisão bibliográfica	01/01/2016	29/07/2016
Levantamento de dados	01/08/2016	30/12/2016
Compilação e análise de dados	02/01/2017	29/12/2017
Preparo e submissão do artigo	01/08/2017	29/12/2017

Orçamento Financeiro

Identificação de Orçamento	Tipo	Valor em Reais (R\$)
Cartuchos Teste rápido molecular Gene XPERT ¿RIF*	Custeio	R\$ 4.000,00
Equipamento Teste rápido molecular Gene XPERT ¿RIF*	Custeio	R\$ 40.000,00
Total em R\$		R\$ 44.000,00

Bibliografia:

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 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. O controle da tuberculose no Brasil: avanços, inovações e desafios. Bol. Epidemiol., Brasília, DF, v. 46, n. 9, 2015. Disponível em: <portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/marco/27/2015-007---BE-Tuberculose---para-substitui---o-no-site.pdf>. Acesso em: 26 de junho 2015. JENSEN, P.A. et al. Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis in health-care settings. MMWR Recomm. Rep., v. 54, n. RR-17, p. 1-141, 2005. 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. 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. 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. New data shows test can help physicians remove patients with suspected TB from isolation earlier, 2015. Disponível em: <www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm434226.htm>. Acesso em: 26 de junho 2015. 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: World Health Organization, 2013a. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Global and strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. Geneva: World Health Organization, 2013b. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Global tuberculosis report 2014. Geneva: World Health Organization, 2014.

Upload de Documentos**Arquivo Anexos:**

Tipo	Arquivo
Folha de Rosto	Folha_rosto1.pdf
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	dispensa_TCLE.docx
Outros	avaliacao_UPC.pdf
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.docx

FinalizarManter sigilo da íntegra do projeto de pesquisa: Não