

Custo-efetividade de teste rápido de detecção de *Klebsiella* spp. para rastreamento hospitalar

Cost effectiveness of rapid testing for detection of Klebsiella spp. for hospital screening

Hermano Alexandre Lima Rocha^{1,2}, Sabrina Gabriele Maia Oliveira Rocha^{1,2},
Antônia Celia de Castro Alcantara³, Mônica Cardoso Façanha¹

DOI: 10.21115/JBES.v11.n3.p213-20

Palavras-chave:

resistência microbiana a medicamentos, testes de sensibilidade microbiana, análise de custo-benefício

Keywords:

microbial drug resistance, microbial sensitivity tests, cost-benefit analyses

RESUMO

Introdução: A resistência bacteriana é um problema mundial, atingindo principalmente países em desenvolvimento. Estima-se que no futuro vai matar mais que o câncer e custar 100 trilhões de dólares até 2050. **Objetivo:** O presente trabalho teve por objetivo identificar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do rastreamento de infecção por *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase (KPC) conforme protocolo vigente para produção de carbapenemase em comparação com a utilização de protocolo de triagem utilizando teste rápido (PCR em tempo real). **Métodos:** Foi realizado estudo do tipo análise de custo-efetividade, utilizando um modelo de árvore de decisão e foram utilizados no estudo dados secundários de fontes governamentais e da literatura científica, considerando-se a perspectiva do sistema de saúde público. A população foi composta por adultos internados em hospitais em risco de infecção por KPC. **Resultados:** O presente trabalho identificou que o uso de testes de identificação de KPC com técnicas em tempo real é dominante em relação ao teste convencional, com razão de custo-efetividade incremental de R\$ -426,53/0,3, ou seja, 1.421,76 reais por caso corretamente identificado favorável a teste molecular. **Conclusões:** O uso de testes rápidos para detecção de KPC pode ser considerado como um método de rastreamento eficiente.

ABSTRACT

Introduction: Bacterial resistance is a worldwide problem, affecting mainly developing countries. It is estimated that in the future will kill more than cancer and cost US\$ 100 trillion by 2050. **Objective:** The aim of this study was to identify the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of the screening of *Klebsiella pneumoniae* that produces carbapenemase (KPC) infection according to the current protocol for carbapenemase production compared to the use of screening protocol using rapid test (real-time PCR). **Methods:** A cost-effectiveness analysis was performed using a decision tree model. Secondary data from governmental sources and the scientific literature will be used in the study, considering the perspective of the public health system. The population was composed of adult hospitalized patients at risk of KPC infection. **Results:** The present work identified that the use of KPC identification tests with real-time techniques are dominant in relation to the conventional test, with cost ratio incremental effectiveness of R\$ -426.53/0.3, that is, 1,421.76 reais per case correctly identified favorable to the molecular test. **Conclusions:** The use of rapid tests for detection of KPC can be regarded as an efficient screening method.

Recebido em: 22/09/2019. Aprovado para publicação em: 02/01/2020

1. Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil.

2. Centro Universitário Unichristus, Fortaleza, CE, Brasil.

3. Cooperativa de Trabalho Médico de Fortaleza, Fortaleza, CE, Brasil.

Agradecimentos e apoio financeiro: Este estudo foi realizado durante o programa de pós-graduação "Especialização em Economia da Saúde", turma de 2017, da Universidade Federal de Goiás.

Conflito de interesses: Os autores declaram não ter conflito de interesses.

Contribuições dos autores: Hermano Alexandre Lima Rocha, Sabrina Gabriele Maia Oliveira Rocha, Antônia Celia de Castro Alcantara, Mônica Cardoso Façanha fizeram contribuições substanciais quanto a concepção e o design e revisaram criticamente o manuscrito colaborando com importantes conteúdos intelectuais.

Divulgação de padrões éticos: Este estudo foi conduzido de acordo com as diretrizes estabelecidas na Declaração de Helsinque.

Autor correspondente: Hermano Alexandre Lima Rocha. Universidade Federal do Ceará – Departamento de Saúde Comunitária. Rua Professor Costa Mendes, 1.608, 5º andar, Rodolfo Teófilo, Fortaleza, CE, Brasil. CEP: 60430-140.

Telefone: (85) 3366-8044; (85) 98812-8807. E-mail: hermano@ufc.br

Introdução

A resistência bacteriana é um problema mundial, atingindo principalmente países em desenvolvimento. Representa uma preocupação para a ciência e para a sociedade desde o começo da década de 1990, e nos anos 1950 já havia relatos de estafilococos resistentes (Cohen, 1992). Na época, foi apresentado que o tratamento de uma tuberculose não resistente seria de 12 mil dólares, em relação a 180 mil dólares de um combate à infecção multirresistente (Cohen, 1992). Desde então, o problema tem caminhado somente em direção ao agravamento, e hoje as bactérias multirresistentes se tornaram frequentes em hospitais (Tenover, 2006).

Os fatores classicamente associados com resistência bacteriana são as características próprias do agente, reservatórios humanos ou ambientais, padrões de uso de antibióticos e tecnologias que afetem a transmissão dos microrganismos (Wise *et al.*, 1998). As bactérias podem ser inatamente resistentes a antibióticos ou adquirir resistência por meio de mutações originadas no próprio organismo ou adquiridas de outro organismo de maneira horizontal (Tenover, 2006). A prevenção do surgimento das infecções é considerada a forma mais eficiente de combate (Cohen, 1992; Munoz-Price *et al.*, 2013).

Estima-se que no futuro as infecções por germes multirresistentes vão matar mais do que o câncer e custar 100 trilhões de dólares até 2050. Aproximadamente 10% dos pacientes hospitalizados se infectam em consequência de procedimentos invasivos ou de terapia imunossupressora (Resistance, 2016). Nos Estados Unidos, estimou-se que o custo anual devido à resistência antimicrobiana é de 55 bilhões de dólares (Smith & Coast, 2013).

Especificamente, *Klebsiella pneumoniae* é a maior causa de infecções hospitalares adquiridas e sepse neonatal no mundo. Tem grande potencial de contágio pelo fato de poder ser carregada por indivíduos assintomáticos no intestino, pele, nariz e garganta, facilitando, assim, sua disseminação. É uma preocupação global, pois tem se tornado rapidamente intratável pelos antibióticos existentes, sendo uma bactéria que é ao mesmo tempo virulenta e resistente (Holt *et al.*, 2015). A *Klebsiella pneumoniae* que produz carbapenemase, tornando-se, assim, imune aos carbapenêmicos, como meropenem e imipenem, é conhecida como KPC. A resistência apresentada por essas bactérias pode ser devida à produção de diferentes enzimas (Nordmann *et al.*, 2009). O Brasil relatou seu primeiro caso de KPC há 10 anos (Monteiro *et al.*, 2009), tendo se tornado endêmico o tipo 2 de KPC no país (Munoz-Price *et al.*, 2013). Um estudo multicêntrico mostrou que 12% das infecções de corrente sanguínea no Brasil são causadas por *Klebsiella pneumoniae* (Marra *et al.*, 2011). O Boletim de Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde nº 16, de 2017, sinaliza que 18,2% (3.805) das 16.949 notificações de microrganismos identificados causadores das IPCSL

em unidade de terapia intensiva de adulto realizadas entre janeiro e dezembro/2016 foram relacionadas a esse agente infeccioso, com percentual de resistência aos carbapenens atingindo 46,8% das amostras de *K. pneumoniae*. Cada interação em que um indivíduo desenvolve uma KPC tem custo aproximadamente 53% maior, permanência 56% maior e mortalidade três vezes maior (Li *et al.*, 2016).

A identificação precoce de pacientes infectados com bactérias multirresistentes permite seu isolamento mais precoce, o que diminuiria seu potencial de contágio. Atualmente isso é feito mediante triagem prévia (Kuplich *et al.*, 2011). O protocolo atual de prevenção de bacilos Gram-negativos fermentadores de glicose (família *Enterobacteriaceae*) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) (I. Brasil, 2007; Brasil, 2013) sugere fatores de risco para infecção ou colonização por esses patógenos que são os critérios de risco utilizados pela maioria das instituições para triagem (Brasil, 2013). Pacientes considerados de alto risco são testados para a presença de *Klebsiella* spp. produtora de carbapenemase. Esse teste envolve dois passos: a espera pelo crescimento, ou não, da própria bactéria e, caso haja crescimento, a testagem para identificar se essa bactéria que cresceu no meio de cultura apresenta resistência aos carbapenêmicos. A espera do crescimento é de cerca de 24 horas (Rocchetti, 2010). No Brasil, os pacientes que são triados como tendo risco são colocados em isolamento de contato, isto é, permanecem em acomodação individual não compartilhada, para diminuir a chance de transmissão para outros pacientes caso realmente haja infecção, além da adoção de outras medidas, como capotes higiênicos, até que seja disponibilizado o resultado da testagem. A Anvisa sugere que sejam realizados testes de sensibilidade seguindo os critérios do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) (Watts; Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008), entretanto cada laboratório hospitalar pode definir qual técnica utilizará. O método de Kirb-Bauer de disco-difusão é o mais utilizado no Brasil, por ser prático, de fácil execução e barato. Esse teste pode ser realizado utilizando diferentes kits disponíveis no mercado (Sejas *et al.*, 2003).

O padrão-ouro para confirmar a presença de uma KPC é o teste molecular, que se constitui em um ensaio de espectrofotometria (para detectar hidrólise de um carbapenem) seguido de PCR – reação em cadeia da polimerase (Hirsch & Tam, 2010). Vários genes podem ser testados para essa finalidade, mas o que entrega maior sensibilidade e especificidade é o blaKPC, com sensibilidade de 0,827 e especificidade de 0,961 (Rocchetti, 2010). O teste rápido molecular pode retirar do isolamento mais rapidamente o paciente, por meio do uso de PCR, que fornece o diagnóstico em tempo real (DE & ENTEROBACTÉRIAS; Hrabák *et al.*, 2014; Monteiro *et al.*, 2012). Algumas diretrizes europeias já recomendam que o primeiro teste de um paciente suspeito seja realizado com PCR, ainda que não em tempo real (Cohen Stuart & Levershtein-Van Hall, 2010).

Considerando o custo gerado ao sistema de saúde por infecções associadas à KPC, bem como a magnitude do impacto de tais infecções na mortalidade dos pacientes, o uso de um teste diagnóstico mais preciso e mais rápido pode ser útil para os sistemas de saúde. Este estudo teve por objetivo identificar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do rastreio de pacientes em risco de infecção por KPC conforme protocolo vigente para a produção de carbamapenase em comparação com a utilização de protocolo de triagem utilizando teste rápido.

Métodos

Tipo de estudo

Foi realizado estudo do tipo análise de custo-efetividade, utilizando um modelo de árvore de decisão. Foram utilizados no estudo dados secundários de fontes governamentais e da literatura científica.

Foram considerados dois cenários:

- Cenário em que todos os pacientes são triados;
- Cenário em que somente pacientes de risco são triados.

Perspectiva do estudo

Foi considerada a perspectiva do sistema de saúde público brasileiro (SUS – Sistema Único de Saúde).

População

A população avaliada pelo modelo foi composta de pacientes adultos internados em hospitais públicos com alto risco para infecção por KPC, que são atualmente triados conforme orientação da Anvisa, e população adulta em geral. Os critérios de alto risco para infecção por KPC são:

- Uso prévio de antimicrobianos;
- Gravidade da doença de base e deficiência imunológica;
- Queimaduras graves ou cirurgia extensa;
- Procedimentos invasivos.

Horizonte temporal

O horizonte temporal foi o tempo necessário até o diagnóstico formulado pelo teste.

Desfechos

Efetividade

A efetividade foi considerada como um resultado de um caso corretamente identificado apresentado pelo teste.

Custos

Foram considerados os seguintes custos:

- Custo de teste por PCR em tempo real para detecção de KPC;
- Custo de teste tradicional para detecção de KPC;
- Custo de internação clínica por três dias aguardando o resultado do teste.

Tecnologias avaliadas

Teste tradicional

A técnica de Kirb-Bauer de disco-difusão é realizada dispensando os discos de antimicrobianos sobre uma placa de ágar após a aplicação do inóculo bacteriano com aproximadamente 1×10^8 UFC/mL, previamente cultivado. Uma placa de 150 mm pode conter até 12 discos de antimicrobianos, que são feitos de papel-filtro impregnado com antimicrobianos em concentrações fixas e distribuídos comercialmente.

Após isso, as placas são incubadas por 16 a 24 horas em ar ambiente ou a 5% de CO₂ a 35 ± 2 °C (dependendo do gênero bacteriano e do antimicrobiano testado) antes dos resultados poderem ser determinados (I. Brasil, 2007).

Os diâmetros dos halos de inibição do crescimento bacteriano ao redor de cada disco são mensurados em milímetros. Eles são relacionados à sensibilidade da amostra bacteriana e à velocidade de difusão do antimicrobiano no ágar.

Os resultados do teste de disco-difusão são interpretados comparando o valor do halo de inibição de acordo com os critérios publicados pelo CLSI, anteriormente mencionado. Dessa maneira, as amostras bacterianas são categorizadas em sensíveis, resistentes ou intermediárias.

O teste não fornece um resultado quantitativo, mas sim qualitativo. Na maioria das situações clínicas, o teste qualitativo é suficiente para orientar a escolha terapêutica.

Os resultados são emitidos em média em três dias.

A sensibilidade e a especificidade do teste dependem do ponto de corte estabelecido previamente nos manuais da CLSI de CIM para definição do germe testado como resistente e de quais antibióticos são utilizados na testagem, dado que, por exemplo, existe mais de um antibiótico carbapenêmico. Segundo o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), o ertapeném apresenta os melhores índices de sensibilidade (90%-100%) e especificidade (81%-93%), seguido de meropenem, com resultados variando de 48% a 94% para sensibilidade e de 96% a 100% para especificidade (Cohen Stuart & Leverstein-Van Hall, 2010; Dienstmann *et al.*, 2010). O uso de imipeném apresenta menores sensibilidade (42%-94%) e especificidade (28%-93%), sendo o menos recomendado (Nordmann *et al.*, 2009). Atualmente, no Brasil e em diversos países do mundo, após testes iniciais normalmente se utiliza o teste de Hodge (Cohen Stuart & Leverstein-Van Hall, 2010), que, apesar de recomendado pelo CLSI, tem recebido muitas críticas devido à sua leitura visual e imprecisão, e os resultados relatados na literatura são de sensibilidade de 90,8% e especificidade de 60,3% (Bayramoğlu *et al.*, 2016; Cohen Stuart & Leverstein-Van Hall, 2010).

Teste rápido por PCR

A técnica de PCR em tempo real é uma melhoria das técnicas originais de análise molecular, que combina a amplificação e a quantificação de uma sequência de DNA-alvo por meio

da detecção de fluorescência. É considerado um método homogêneo de amplificação de DNA, diminuindo o manuseio de produtos de amplificação e o risco de contaminação cruzada, bem como o tempo total para emissão de resultado do teste. Os princípios aplicados para detecção de uma sequência-alvo por PCR em tempo real são baseados na mensuração de fluorescência durante a própria reação de amplificação. A quantidade de produto formado é monitorada durante o decorrer da reação por meio da detecção da fluorescência por meio de diferentes filtros de captação em determinados comprimentos de onda. A fluorescência é proporcional à quantidade do material-alvo formado em cada ciclo, e o número de ciclos de amplificação necessários para obter uma determinada quantidade de DNA é registrado. Assim, o número de moléculas de DNA de uma determinada sequência presente em uma amostra, pode ser determinado com grande sensibilidade (Rocchetti, 2010).

Hoje se encontram disponíveis comercialmente kits que utilizam a metodologia de análise molecular por meio da PCR em tempo real para o diagnóstico rápido em infecções de corrente sanguínea, sendo o SeptFast (LightCycler SeptiFast Assay®; Roche Diagnostics) o mais conhecido. Porém, trata-se de um método comercial restrito a laboratórios de análises clínicas, pois requer excelente habilidade técnica para o manuseio e é mais caro se quando comparado à cultura (M. d. S. d. Brasil, 2018a). Os resultados desse teste são emitidos em cerca de 10 minutos.

A sensibilidade e a especificidade desse teste são 0,827 e de 0,961, respectivamente (Rocchetti, 2010).

Modelo (Figura 1)

Variáveis do estudo e fontes de dados

As variáveis utilizadas no modelo constam a seguir.

Prevalências

A prevalência de infecções com ocorrência de KPC, na população de adultos internados em hospital com condições clínicas infecciosas, foi estimada em aproximadamente 12% do

total de internações por infecções no Brasil (Marra *et al.*, 2011). Essa prevalência encontrada no Brasil é compatível com a literatura internacional (Poole *et al.*, 2016). As internações por infecções em geral representam 10% do total de internações, conforme dados do Datasus. Logo, a prevalência geral de infecções por KPC no Brasil pode ser estimada em 1,2%.

A prevalência na população de risco, após triagem de risco, internada por qualquer causa, foi estimada em 12%, conforme dados de literatura (Yamamoto *et al.*, 2017).

Probabilidades de resultado dos testes diagnósticos

Teste microbiológico convencional

Acurácia obtida da literatura e dos manuais dos testes fornecidos pelo laboratório (sensibilidade de 90,8% e especificidade de 60,3%) (Bayramoğlu *et al.*, 2016; Cohen, 1992; Hirsch & Tam, 2010; Rocchetti, 2010);

Teste molecular em tempo real

Sensibilidade obtida da literatura de 82,7% e especificidade de 96,1% (Bayramoğlu *et al.*, 2016; Cohen, 1992; Hindiyeh *et al.*, 2008; Hirsch & Tam, 2010; Rocchetti, 2010);

Custos

Teste microbiológico convencional

Custo do teste – foi obtido por meio de consulta direta ao prestador do exame e por meio da tabela de procedimentos unificada do SUS (SIGTAP – Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS).

Foi realizada busca no sistema, encontrando-se os seguintes códigos com seus respectivos custos:

- 02.02.08.008-0 – CULTURA DE BACTERIAS P/ IDENTIFICACAO R\$ 5,62 (M. d. S. d. Brasil, 2018a);
- 02.02.08.002-1 – ANTIBIOGRAMA C/ CONCENTRACAO INIBITORIA MINIMA R\$ 13,33 (M. d. S. d. Brasil, 2018a).

Custo incremental direto de uma infecção por germe produtor de carbamapenase em adultos em hospital geral – foi utilizado o custo médio dos procedimentos clínicos, obtidos por meio do sistema de internações hospitalares,

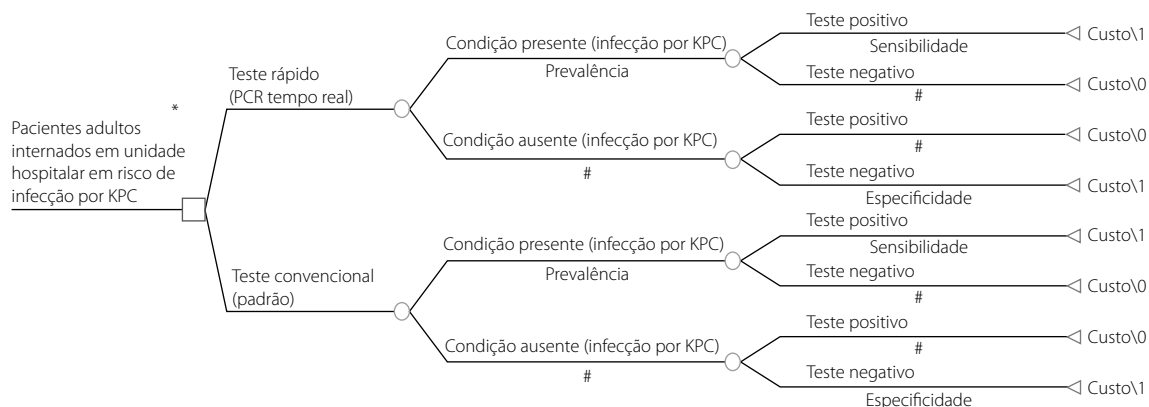


Figura 1. Modelo proposto de árvore de decisão. * O mesmo racional da árvore para pacientes internados em geral será utilizado para pacientes de alto risco.

considerando o valor total das AIHs como custo, durante o ano de 2017, e dividindo-se pelo número total de internações contabilizadas no período (R\$ 6.335.172.346,23 / 6.887.298 = R\$ 919,83) (M. d. S. d. Brasil, 2018b), bem como a proporção estimada no Brasil de ocorrência de infecções por KPC (12%) (Marra *et al.*, 2011), e, dentre essas internações por KPC, a estimativa internacional de custo a maior por infecção por KPC (53%) (Li *et al.*, 2016), chegando a um custo da infecção por KPC no SUS de R\$ 1379,75, ou um custo incremental por dia de R\$ 459,92.

Como o teste leva três dias para emitir resultado, considerou-se que o custo total dessa alternativa é de R\$ 1377,71.

A título de comparação, outro raciocínio válido seria o do custo de uma diária de isolamento, que se considera como 30% a maior do valor da diária (Supremo Tribunal Federal Federal, 2018), que, neste caso, seria de R\$ 459,87 (praticamente igual).

Teste molecular em tempo real

Custo do teste por PCR para detecção de carbamapenase – foi obtido por meio da tabela de precificação da Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos versão 2016 (CBHPM), código 4.05.03.14-3, dado que esse exame não está disponível no SIGTAP. Assim, o custo calculado foi de R\$ 951,18 na CBHPM (Associação Médica Brasileira, 2016).

O custo nos Estados Unidos é de 50 dólares (Kang *et al.*, 2012).

Análise estatística

Foi confeccionado um modelo de árvore de decisão, com cálculo de RCEI. Foram realizadas análises de sensibilidade utilizando diferentes estimativas para os parâmetros avaliados. Foi utilizado o *software* Treeage®.

Análise de sensibilidade

Foi realizada análise de sensibilidade de cenários, com variação das seguintes variáveis:

- Tempo de espera para resultado do teste convencional 50% a menor.

RESULTADOS

Cenário de comparação dos testes sendo realizados em todos os pacientes triados como de risco admitidos no hospital

Utilizando-se as variáveis anteriormente apresentadas no modelo proposto (Figura 2), considerando-se pacientes triados para risco de infecção por KPC, ou seja, com maior probabilidade pré-teste, chega-se a um resultado de RCEI de R\$ -426,53/0,3, ou seja, 1421,76 reais por caso corretamente identificado favorável ao teste molecular.

Cenário de comparação dos testes sendo realizados em pacientes admitidos no hospital

Utilizando-se as variáveis anteriormente apresentadas no modelo proposto (Figura 3), considerando-se a prevalência

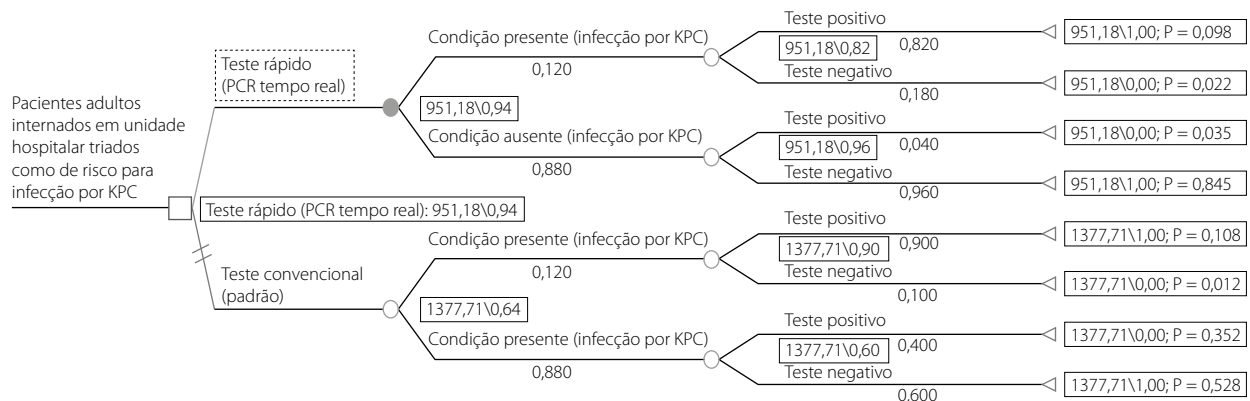


Figura 2. Árvore de decisão de comparação entre as estratégias em paciente com alto risco de infecção por KPC.

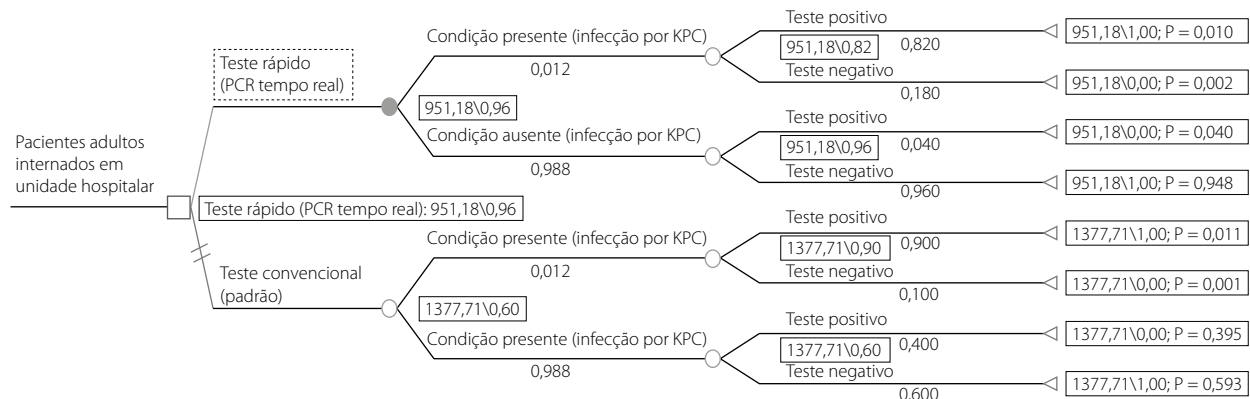


Figura 3. Árvore de decisão de comparação entre as estratégias em paciente com risco geral de infecção por KPC.

em pacientes com baixo risco de infecção por KPC, chega-se ao mesmo resultado anteriormente apresentado favorável ao teste molecular.

A tabela 1 resume os resultados encontrados.

Análise de sensibilidade

Ao se considerar o tempo para resultado do teste convencional como 50% menor, considerando a redução com custos de isolamentos, no modelo de testagem de pacientes previamente triados, o modelo (Figura 4) emite uma RCEI de R\$ 831,16 por caso corretamente identificado favorável ao teste convencional.

DISCUSSÃO

O presente trabalho identificou que o uso de testes de identificação de KPC com técnicas moleculares em tempo real do tipo PCR são dominantes em relação ao teste convencional, devido principalmente ao custo do isolamento dos casos de alto risco de infecção por KPC, com RCEI de R\$ -426,53/0,3, ou seja, 1.421,76 reais por caso corretamente identificado favorável a teste molecular.

Este resultado identifica que a tecnologia do teste rápido é dominante em relação à convencional.

Como já citado, a resistência de agentes patológicos aos antimicrobianos tem crescido em ritmo alarmante no mundo. Dados do CDC dos Estados Unidos relatam que cerca de

1,7 milhão de infecções hospitalares ocorrem nos EUA a cada ano, com até um quarto dessas infecções em unidades de tratamento intensivo causadas por uma das bactérias multirresistentes, por exemplo: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter* (Fridkin et al., 2014)

As principais medidas para evitar as transmissões cruzadas de germes multirresistentes em ambiente hospitalar, uma das duas formas de ocorrência desse fenômeno (a outra seria a emergência de resistência em um paciente com suscetibilidade para permitir a alteração genética da bactéria), são a higiene das mãos, o uso de coorte de profissionais especificamente dedicados para tratar o paciente, a limpeza ambiental, os protocolos de descolôniação, os programas de rastreio de portadores assintomáticos e, de maior relevância para este estudo, o isolamento dos pacientes, que só perde em ordem de impacto para a lavagem das mãos (Richter & Marchaim, 2017). Em relatório sobre o tema, o CDC recomenda práticas que podem ser utilizadas para combater o problema, entre elas o isolamento de pacientes de alto risco de infecção por germe multirresistente e dos já sabidamente infectados, para prevenção de proliferação da infecção (Centers for Disease Control and Prevention, 2009). No Brasil, conduta semelhante é sugerida pela Anvisa, especialmente para o controle de infecções por KPC, apesar de o isolamento dos pacientes não ser formalmente orientado (Brasil, 2013).

Tabela 1. Resultados de custos e efetividade dos cenários comparados

Cenário	Tecnologia	Custo	Custo-efetividade
Triados	Convencional	R\$ 1377,71	-
	Molecular	R\$ 951,18	1.421,76
Geral	Convencional	R\$ 1377,71	-
	Molecular	R\$ 951,18	1.421,76
De risco com metade do tempo para resultado do teste convencional (análise de sensibilidade)	Convencional	R\$ 708,83	831,16
	Molecular	R\$ 951,18	-

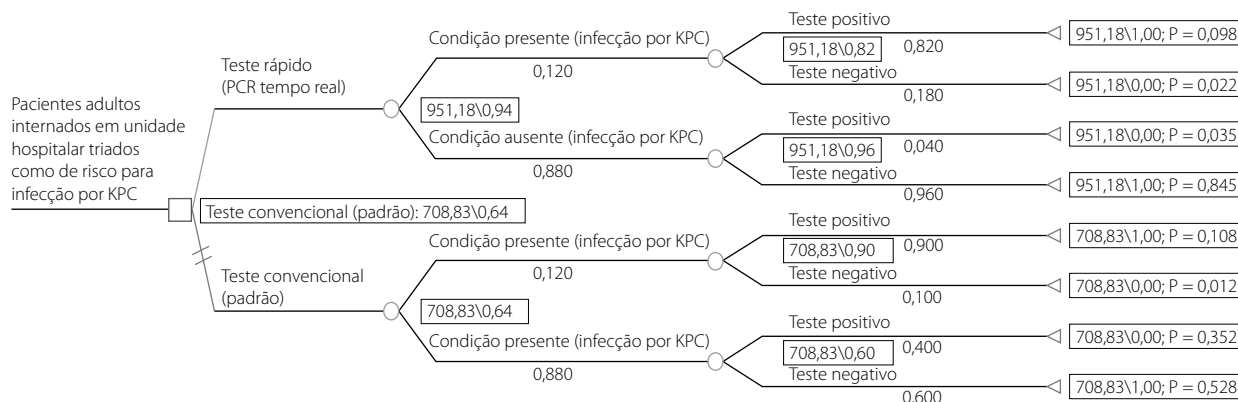


Figura 4. Árvore de decisão de comparação entre as estratégias em paciente com alto risco de infecção por KPC, considerando o tempo de resultado do teste 50% menor.

As formas de realizar a testagem variam entre os diferentes centros ao redor do mundo. Alguns centros têm desenvolvido técnicas de testagens periódicas de pacientes durante o internamento de rotina, mesmo que sem fatores novos de risco para infecções por germes multirresistentes, e tem se mostrado custo-efetivos (Lapointe-Shaw *et al.*, 2017). O uso da testagem com testes rápidos moleculares se mostrou custo-efetivo nos Estados Unidos, onde o teste atualmente tem custo de 50 dólares (Kang *et al.*, 2012).

A principal vantagem do uso do teste molecular é a rapidez com que seu resultado é disponibilizado, e tal fato tem sido argumentado desde o final da década passada, quando os testes ditos “rápidos” começaram a ser disponibilizados. Identificou-se um ganho que variava de cerca de 20 a 35 horas na emissão do resultado com o uso dessa nova tecnologia (Hindiyeh *et al.*, 2008; Schechner *et al.*, 2009). Além disso, a nova tecnologia também apresenta maior acurácia, entregando resultados mais fidedignos.

Considerando o risco envolvido nas infecções por germes multirresistentes, o tempo para detecção delas torna-se crítico, dado que o isolamento dos pacientes é crucial e em alguns protocolos somente é feito após um teste positivo (Hindiyeh *et al.*, 2008). Além disso, o rastreio ativo de pacientes com infecção potencial tem sido estimulado, e atualmente as diretrizes da Anvisa orientam que contactantes de pacientes com infecções por KPC, bem como pacientes de alto risco que se internem, devem ser testados (Brasil, 2013). Ainda, a testagem e a retestagem periódicas de pacientes internados em hospitais tem sido estimuladas, com as mesmas regras de prevenção válidas para eles, e tem se mostrado efetiva no controle da disseminação dos germes (Ben-David *et al.*, 2010; Centers for Disease Control and Prevention, 2009).

Estudo de custo-efetividade que avaliou a utilização de programa de rastreio com o uso de testes rápidos de PCR para detecção de infecção por estafilococos meticilina-resistentes identificou que a forma mais custo-efetiva de realizar o rastreio é por meio de triagem de pacientes com risco, apesar de os custos de isolamento considerados terem sido somente os relativos a luvas e capotes (Kang *et al.*, 2012). Em outro estudo, realizado para avaliar a custo-efetividade do rastreio de infecção por germe resistente a carbapenemase, chegou-se à conclusão de que, se a prevalência hospitalar desse tipo de infecção for maior que 5 por mil, o rastreio com o uso de disco-difusão e com PCR é custo-efetivo, porém o segundo é mais caro, cerca de US\$ 40.000,00/QALY a mais (Lapointe-Shaw *et al.*, 2017).

Estudo que avaliou o custo anual de reagentes e de mão de obra projetados para a utilização de testes rápidos moleculares do tipo PCR para rastrear 6.860 espécimes em um centro médico acadêmico nos Estados Unidos com uma prevalência estimada de 2,7% de KPC foi aproximadamente 10 vezes maior do que o método convencional de testagem microbiológica (US\$ 224.596 vs. US\$ 22.818) (Mathers *et al.*, 2014).

Entretanto, um estudo canadense que realizou análise semelhante à do presente trabalho identificou que o maior tempo necessário para emissão de resultado do método baseado em culturas significa que um paciente pode ser colocado desnecessariamente em isolamento preventivo por três dias ou mais, como argumentado neste trabalho, o que se estima que custará US\$ 925 a mais por paciente no Canadá, ou cerca de R\$ 3.145 em conversão livre direta, considerando-se o dólar igual a R\$ 3,4 (Rajapakse *et al.*, 2014).

Da mesma forma, o uso de rastreio de KPC com testes rápidos pode permitir que um paciente somente seja isolado após a testagem, diferentemente do que é orientado hoje na maioria dos protocolos brasileiros.

Limitações

Além dos pontos apresentados, a acurácia dos testes microbiológicos, que é inferior à dos testes moleculares, também deve ser considerada na tomada de decisão. Apesar de o presente estudo não ter modelado o risco de infecção por meio de indivíduos falso-negativos em testes microbiológicos, certamente existe um custo envolvido em transmissões ocorridas nessas circunstâncias, já que isolados de KPC com baixa resistência (MIC < 2 µg/mL) ou inóculos pequenos em risco de supercrescimento por organismos competidores podem não ser detectados nos testes tradicionais. Este ponto pode ser avaliado por futuros estudos.

Conclusão

O uso de testes moleculares em tempo real para a detecção de KPC pode ser custo-efetivo em cenários que considerem o isolamento de pacientes de alto risco até resultado do teste.

Referências bibliográficas

- Associação Médica Brasileira. Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos. 2016. Available from: https://amb.org.br/_arquivos/_downloads/CBHPM-2016.pdf
- Bayramoğlu G, Uluçam G, Gençoğlu Özgür Ç, Kılıç AO, Aydın F. [Comparison of the modified Hodge test and the Carba NP test for detection of carbapenemases in Enterobacteriaceae isolates]. *Mikrobiyol Bul.* 2016;50(1):1-10.
- Ben-David D, Maor Y, Keller N, Regev-Yochay G, Tal I, Shachar D, et al. Potential role of active surveillance in the control of a hospital-wide outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31(6):620-6.
- Brasil, I. Controle de bactérias multirresistentes. Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2007. 10f.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota Técnica nº 01/2013 – Medidas de prevenção e controle de infecções por enterobactérias multirresistentes. 2013. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271858/Nota+t%C3%A9cnica+n%C2%BA+01+de+2013/5be89853-7eca-4b4b-98e4-5096b9f5a2ec>.
- Brasil, M. d. S. d. Sistema de gerenciamento de procedimentos, medicamentos e OPS do SUS. 2018a. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>. Accessed on: 12 fev. 2018.
- Brasil, M. d. S. d. (2018b). Sistema de Informações Hospitalares.

- Centers for Disease Control and Prevention. Guidance for control of infections with carbapenem-resistant or carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in acute care facilities. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009;58(10):256-60.
- Cohen ML. Epidemiology of Drug Resistance: Implications for a Post-Antimicrobial Era. *Science*. 1992;257(5073):1050-5.
- Cohen Stuart J, Leverstein-Van Hall MA; Dutch Working Party on the Detection of Highly Resistant Microorganisms. Guideline for phenotypic screening and confirmation of carbapenemases in Enterobacteriaceae. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;36(3):205-10.
- DE, M. D. P. E. C., Enterobactérias, I. P. Nota Técnica Nº 01/2013.
- Dienstmann R, Picoli SU, Meyer G, Schenkel T, Steyer J. Avaliação fenotípica da enzima *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) em Enterobacteriaceae de ambiente hospitalar. *J Bras Patol Med Lab*. 2010;46(1):23-7.
- Fridkin S, Baggs J, Fagan R, Magill S, Pollack LA, Malpiedi P, et al. Vital signs: improving antibiotic use among hospitalized patients. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014;63(9):194-200.
- Hindiyeh M, Smollen G, Grossman Z, Ram D, Davidson Y, Mileguir F, et al. Rapid detection of blaKPC carbapenemase genes by real-time PCR. *J Clin Microbiol*. 2008;46(9):2879-83.
- Hirsch EB, Tam VH. Detection and treatment options for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs): an emerging cause of multidrug-resistant infection. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(6):1119-25.
- Holt KE, Wertheim H, Zadoks RN, Baker S, Whitehouse CA, Dance D, et al. Genomic analysis of diversity, population structure, virulence, and antimicrobial resistance in *Klebsiella pneumoniae*, an urgent threat to public health. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(27):E3574-81.
- Hrabák J, Chudáčková E, Papagiannitsis CC. Detection of carbapenemases in Enterobacteriaceae: a challenge for diagnostic microbiological laboratories. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(9):839-53.
- Kang J, Mandsager P, Biddle AK, Weber DJ. Cost-effectiveness analysis of active surveillance screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an academic hospital setting. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33(5):477-86.
- Kuplich NM, Gastal SL, Deuschendorf C, Jacoby TS, Lovatto CG, Konkewicz LR, et al. Política de prevenção da disseminação de germes multirresistentes no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *Rev HCPA*. 2011;31(1):80-9.
- Lapointe-Shaw L, Voruganti T, Kohler P, Thein HH, Sander B, McGeer A. Cost-effectiveness analysis of universal screening for carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in hospital inpatients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36(6):1047-55.
- Li JQ, Tang CQ, Wang H, Ji SZ, Lü KY, Xiao SC, et al. [Impact of extended-spectrum β -lactamase on clinical outcome and medical cost in patients with bloodstream infection due to *Klebsiella pneumoniae*]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2016;96(24):1903-6.
- Marra AR, Camargo LF, Pignatari AC, Sukiennik T, Behar PR, Medeiros EA, et al.; Brazilian SCOPE Study Group. Nosocomial bloodstream infections in Brazilian hospitals: analysis of 2,563 cases from a prospective nationwide surveillance study. *J Clin Microbiol*. 2011;49(5):1866-71.
- Mathers AJ, Poulter M, Dirks D, Carroll J, Sifri CD, Hazen KC. Clinical microbiology costs for methods of active surveillance for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35(4):350-5.
- Monteiro J, Santos AF, Asensi MD, Peirano G, Gales AC. First report of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* strains in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(1):333-4.
- Monteiro J, Widen RH, Pignatari AC, Kubasek C, Silbert S. Rapid detection of carbapenemase genes by multiplex real-time PCR. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(4):906-9.
- Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, Schwaber MJ, Daikos GL, Cormican M, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(9):785-96.
- Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis*. 2009;9(4):228-36.
- Poole K, George R, Decraene V, Shankar K, Cawthorne J, Savage NS, et al. Active case finding for carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in a teaching hospital: prevalence and risk factors for colonization. *J Hosp Infect*. 2016;94(2):125-9.
- Rajapakse N, Vayalunkal J, Lam-Li D, Pearce C, Rees G, Kamhuka L, et al. Pilot testing of an out-of-country medical care questionnaire with screening and cost analysis of preemptive isolation for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in a large Canadian health region. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35(4):450-1.
- Resistance, R. o. A. (2016). Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations: Review on Antimicrobial Resistance.
- Richter SS, Marchaim D. Screening for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: Who, When, and How? *Virulence*. 2017;8(4):417-26.
- Rocchetti TT. Detecção Bacteriana e de Genes de Resistência a Antimicrobianos pela Técnica de PCR em Tempo Real em Infecções de Corrente Sanguínea de Pacientes Submetidos a Transplante de Órgãos Sólidos [dissertação]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo (Unifesp); 2010.
- Schechner V, Straus-Robinson K, Schwartz D, Pfeffer I, Tarabeia J, Moskovich R, et al. Evaluation of PCR-based testing for surveillance of KPC-producing carbapenem-resistant members of the Enterobacteriaceae family. *J Clin Microbiol*. 2009;47(10):3261-5.
- Sejas LM, Silbert S, Reis AO, Sader HS. Avaliação da qualidade dos discos com antimicrobianos para testes de disco-difusão disponíveis comercialmente no Brasil. *J Bras Patol Med Lab*. 2003;39(1):27-35.
- Smith R, Coast J. The true cost of antimicrobial resistance. *BMJ*. 2013;346:f1493.
- Supremo Tribunal Federal. INSTRUÇÕES sobre taxas e diárias da tabela própria para convênios e credenciamentos do STF-MED. 2018. Available from: http://www.stf.jus.br/repositorio/cms/stfMed/stfMedPrestador/anexo/4Instrucoes_de_TAXAS_e_DIARIAS__STFMed.pdf
- Tenover FC. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. *Am J Infect Control*. 2006;34(5 Suppl 1):S3-10; discussion S64-73.
- Watts JL; Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial disk and dilution susceptibility tests for bacteria isolated from animals: approved standard.
- Wayne, Pa: National Committee for Clinical Laboratory Standards; 2008.
- Wise R, Hart T, Cars O, Streulens M, Helmuth R, Huovinen P, et al. Antimicrobial resistance. Is a major threat to public health. *BMJ*. 1998;317(7159):609-10.
- Yamamoto N, Asada R, Kawahara R, Hagiya H, Akeda Y, Shanmugakani RK, et al. Prevalence of, and risk factors for, carriage of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae among hospitalized patients in Japan. *J Hosp Infect*. 2017;97(3):212-7.