

Precisão Diagnóstica do Painel de Pneumonia Bio Fire® Filmarray® na Detecção de Microorganismos em Secreções Brônquicas

Diagnostic Accuracy of Bio Fire® Film Array® Pneumonia Panel for Detection of Viral and Bacterial Pathogens in Lower Respiratory Specimens

Ana Clara Dinis , Sofia Narciso, Teresa Oliveira, Nuno Catorze 

Resumo:

Introdução: Um teste rápido de diagnóstico de pneumonia tem o potencial de orientar decisões clínicas, como o início de antibioterapia, permitindo a redução do uso de antibióticos de amplo espectro. Contudo, a aceitação desses testes de diagnóstico está dependente da sua precisão. De forma a avaliar a assertividade diagnóstica e a precisão do painel de pneumonia BioFire® FilmArray® (BFFA) na identificação de microorganismos em secreções brônquicas, realizamos este estudo retrospectivo, que decorreu no Serviço de Medicina Intensiva (SMI) do CMHT.

Métodos: Neste estudo foram incluídos todos os doentes (n = 104) internados no nosso SMI com pneumonia e que realizaram o teste BFFA, entre dezembro de 2019 e março de 2021. As amostras do trato respiratório inferior foram colhidas e analisadas simultaneamente pelo BFFA e pela cultura microbiológica. O painel BFFA incluiu 18 bactérias e 8 vírus, que comumente causam pneumonia, bem como 7 genes de resistência a antibióticos, identificados a partir de amostras quer de aspirado traqueal, quer de lavado broncoalveolar (LBA).

Resultados: Este estudo incluiu 104 pacientes, com idade média de 62 anos. O BFFA foi positivo em 111/125 (88%) das amostras colhidas. As bactérias mais comumente detetadas foram *Staphylococcus aureus* (19%), *Klebsiella pneumoniae* (14%) e *Haemophilus influenzae* (10%).

Discussão: Foi possível inferir a forte concordância entre os resultados do BFFA e do exame cultural na deteção de bactérias. De facto, a maioria das bactérias (76/106 [72%]) detetadas pelo BFFA também foram identificadas na cultura. Por outro lado, é de realçar que de todos os BFFA negativos, apenas um teve isolamento de agente no exame cultural.

Conclusão: A análise de amostras de secreções respiratórias em tempo real com o BFFA tem o potencial de identificar microorganismos, assim como marcadores de resistência, mais rapidamente do que os métodos tradicionais baseados

no exame cultural. De facto, o BFFA é um método rápido e preciso para deteção de microorganismos causadores de infeções do trato respiratório inferior com proporção de concordância positiva de 72% e proporção de concordância negativa próxima de 100%, na população estudada.

Palavras-chave: Infecções Respiratórias/diagnóstico; Pneumonia/diagnóstico; Técnicas de Diagnóstico Molecular.

Abstract:

Introduction: Rapid diagnostic testing for pneumonia has the presume potential to guide clinical decisions in reducing the use of broad-spectrum antibiotics. These benefits should be dependent upon the accuracy of these test. In order to evaluate the diagnostic yield and accuracy of the BioFire® FilmArray® pneumonia panel (BFFA) for pathogens identification in lower respiratory tract specimens, we conduct this retrospective study in a intensive care unit (ICU).

Methods: In this study were included all patients (n = 104) admitted in our ICU with pneumonia who underwent BFFA test, between December 2019 and March 2021. Lower respiratory tract samples were collected and analysed simultaneously with BFFA and microbiological culture, as part of standard-of-care testing. The BFFA panel includes for 18 bacteria and 8 virus, that commonly cause pneumonia as well 7 antibiotic resistance genes, identified from tracheal aspirate or bronchial alveolar lavage (BAL) specimens.

Results: This study included 104 patients, with an average age of 62 years. The BFFA was positive in 111/125 (88%) samples. The most common bacteria detected were *Staphylococcus aureus* (19%), *Klebsiella pneumoniae* (14%) and *Haemophilus influenzae* (10%).

Discussion: There was strong concordance between BFFA and culture for detection of bacteria. In fact, most bacteria (76/106 [72%]) detected by BFFA were also identified in culture. In other hand, it is relevant that only one negative BFFA had an isolated agent in the cultural exam.

Conclusion: Real-time specimen analysis with BFFA has the potential to identify bacterial and viral pathogens and theirs resistance markers, faster than traditional culture-based methods.

Serviço de Medicina Intensiva; Centro Hospitalar Médio Tejo; Abrantes; Portugal

<https://doi.org/10.24950/rspmi.1497>

In fact, the BFFA is a rapid and accurate method for detection of pathogens from lower respiratory tract infections with a 72% sensitivity and 100% specificity, in our studied population.

Keywords: *Molecular Diagnostic Techniques; Pneumonia/diagnosis; Respiratory Tract Infections/diagnosis.*

Introdução

A pneumonia é uma das causas mais frequentes de hospitalização em Portugal e em todo o mundo,¹ sendo uma das principais causas de morte.¹

Neste sentido, uma elevada suspeição diagnóstica e o início precoce de antibioterapia acarreta um melhor prognóstico. De facto, o atraso no início da terapêutica antimicrobiana está associado a um aumento da mortalidade, assim como do tempo de internamento hospitalar.^{2,3}

Embora a antibioterapia empírica precoce seja essencial para o doente com pneumonia, o uso desmedido desta está associado a um crescimento de microrganismos resistentes.⁴ De facto, mais de 2,8 milhões de casos de infeção por ano devem-se a microrganismos resistentes.⁵

Em novembro de 2018, foi aprovado pela Food Drug Administration (FDA), o BioFire® FilmArray® (BFFA),^{6,7} produzido pela bioMérieux, que consiste num teste diagnóstico que usa a tecnologia PCR *multiplex* na deteção e identificação simultânea de múltiplos agentes microbiológicos (bactérias e vírus, assim como genes de resistência) numa amostra de líquidos orgânicos respiratórios, nomeadamente secreções brônquicas, aspirado traqueal ou lavado broncoalveolar.

É de realçar a rápida disponibilidade dos resultados pelo BFFA, em cerca de 2 horas, ao invés do exame microbiológico cultural que demorará no mínimo entre 24 a 48 horas.

Desta forma, um teste de diagnóstico rápido, como o BioFire® FilmArray® (BFFA),^{6,7} poderá ser uma ferramenta extremamente importante na orientação clínica e terapêutica inicial, permitindo reduzir o uso de antibioterapia de largo espectro, em tempo e em quantidade. No entanto, estes benefícios são dependentes da precisão diagnóstica deste método complementar.

Com o intuito de averiguarmos a proporção de concordância positiva e negativa deste teste diagnóstico, procedemos a este estudo retrospectivo, numa Unidade de Cuidados Intensivos em doentes com patologia infecciosa respiratória.

Material e Métodos

POPULAÇÃO DO ESTUDO

Foram incluídos neste estudo todos os doentes admitidos no Serviço de Medicina Intensiva (SMI) do Centro Hospitalar Médio Tejo (CHMT), nomeadamente todos aqueles que apresentaram pneumonia e cuja mesma amostra de secreções respiratórias foi submetida tanto ao BFFA como ao

exame cultural, entre Dezembro de 2019 e Março de 2021 (n = 104).

DESENHO DO ESTUDO

Procedeu-se a um estudo retrospectivo, com colheita de dados clínicos através da plataforma SClinico e BSimple. Nestes dados clínicos, incluíram-se os dados demográficos dos doentes, tipo de colheita (aspirado traqueal ou lavado broncoalveolar) e agentes microbiológicos isolados, bem como, tempo de ventilação mecânica invasiva, tempo de internamento em UCI, e mortalidade.

O painel do BFFA inclui a identificação de 18 bactérias, nomeadamente *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella aerogenes*, *Klebsiella oxytoca*, *Moraxella catarrhalis*, *Proteus* spp., *Serratia marcescens*, *Acinobacter baumannii-calcoaceticus*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae* e *Mycoplasma*. Assim como a identificação de 8 vírus, entre eles *rhinovirus/enterovirus*, *influenza A*, *influenza B*, *coronavírus*, *sincicial respiratório*, *metapneumovirus*, *parainfluenza* e *adenovírus*. Da mesma forma, ainda foi capaz de identificar 7 genes que condicionam resistência antibiótica.

Procedeu-se, posteriormente, à análise estatística através do *software R* (versão 3.6.3). Os resultados das variáveis categóricas foram estudados quanto à sua frequência e percentagem. Foi calculado o valor da proporção para a concordância positiva (PPA), assim como o valor da proporção da concordância negativa (NPA).

Os autores declaram ter seguido os protocolos do centro de trabalho acerca da publicação de dados, garantindo a sua confidencialidade. Dado tratar-se de um estudo retrospectivo, que descreve apenas dados clínicos agregados, não foi necessária a aprovação da comissão de ética para o mesmo.

DEFINIÇÕES

A infeção pulmonar foi considerada quando reunidos critérios radiológicos (pelo menos duas radiografias torácicas ou tomografias computadorizadas torácicas consecutivas com evidência de condensação pulmonar) e critérios clínicos sistémicos (temperatura timpânica > 38,3°C ou doseamento de leucócitos <4000/mm³ ou >12 000/mm³, sem outra causa estabelecida) e respiratórios (evidência de novo de secreções mucopurulentas, ou presença de tosse ou dispneia, ou défice de oxigenação ou ventilação em agravamento). A identificação do agente microbiológico foi obtida através da cultura de aspirado brônquico ou de lavado broncoalveolar.⁸

O valor da proporção para a concordância positiva (PPA) foi calculado através da fração entre as amostras em concordância positiva (isolamento do mesmo agente em ambos os testes diagnósticos, seja exame cultural, seja BFFA) e todos os resultados positivos pelo BFFA; assim como o valor da

proporção da concordância negativa (NPA) foi calculado através da fração entre as amostras em concordância negativa (sem isolamento de agente em ambos os testes diagnósticos) e todos os resultados negativos.

Resultados

Foram analisados processos clínicos de 104 doentes, dos quais 74 (71%) do sexo masculino e 30 (29%) do sexo feminino, com idades compreendidas entre os 18 e os 89 anos, contemplando uma média de idades de 62 anos.

Tabela 1: Dados clínicos e demográficos da população estudada.

Caraterísticas	Total (n = 104)
Género, n (%) Feminino, Masculino	30 (29%) 74 (71%)
Idade média, anos (SP ^a)	61,8 (13,0)
Infeção a SARS-CoV-2, n (%)	43 (41%)
Internamento médio na UCI, dias (SP)	11,8 (9,8)
Duração média de ventilação invasiva, dias (SP)	9,56 (4,2)
Mortalidade UCI, n (%)	34 (33%)

^a Desvio padrão

^b Unidade de Cuidados Intensivos

O tempo médio de internamento em UCI da população geral foi de 11,8 dias.

O tempo médio sob ventilação mecânica invasiva foi de 9,6 dias no grupo geral.

O BFFA detetou agente microbiológico em 89% das amostras (111/125). Tendo sido o agente microbiológico mais detetado o *Staphylococcus aureus* (19%), seguido da *Klebsiella pneumoniae* (14%) e *Haemophilus influenzae* (10%).

Discussão

Analisando os resultados apresentados na Tabela 2, podemos inferir que houve uma forte concordância entre o BFFA e o exame cultural para a deteção de bactérias, uma vez que a proporção de concordância positiva foi superior a 70% (76/106 [72%]), isto é 72% das bactérias identificadas no BFFA foram identificadas igualmente no exame cultural. As restantes amostras não foram validadas como positivas atendendo ao valor de referência do nosso laboratório de microbiologia.

Por outro lado, a proporção de concordância negativa foi praticamente 100%, uma vez que apenas um BFFA não detetou um agente que posteriormente foi isolado no exame cultural.

Com estes valores, podemos assumir que o BFFA foi um método de diagnóstico para deteção de agentes microbianos

fiável na nossa população estudada, semelhante ao estudo realizado por Webber DM, *et al*⁹ em que a sensibilidade rondou os 80% e a especificidade os 92%.

Da mesma forma, a taxa de adequação de terapêutica foi de 96%, isto é, a terapêutica iniciada tendo em conta os resultados iniciais do BFFA foi apropriada em todos os casos, exceto num dos casos, em que o agente não foi inicialmente identificado, tendo sido posteriormente isolado no exame cultural.

Como limitações importantes inerentes ao estudo apresentado, realça-se o facto de se tratar de um estudo retrospectivo, num único centro, num período determinado, o que justifica a parca representatividade de agentes comuns como o caso do *Streptococcus pneumoniae*. A realçar ainda o facto de no nosso laboratório de microbiologia não serem realizadas pesquisas de vírus em cultura de células, sendo o teste confirmatório de infeção por vírus, realizado através de um método semelhante ao usado através do BFFA.

Conclusão

A análise em tempo real de amostra de secreções respiratórias por aspirado traqueal ou lavado broncoalveolar através do BFFA tem o potencial de identificar alguns agentes microbiológicos, assim como os seus marcadores de resistência, de uma forma mais rápida (cerca de 2 horas), quando comparado com os métodos de cultura tradicionais (que carecem de no mínimo 24 a 48 horas). Tornando-o num teste de diagnóstico rápido e de elevada precisão na deteção desses mesmos agentes, o que contribui para uma orientação terapêutica mais ajustada desde o início do tratamento. ■

Declaração de Contribuição

ACD: Recolha de dados, análise estatística, redação do artigo

TO: Recolha de dados

SN, NC: Redação e revisão do artigo

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

Contributorship Statement

ACD: Data collection, statistical analysis, article writing

TO: Data collection

SN, NC: Drafting and revising the article

All authors approved the final draft.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos

Tabela 2: BFFA – acuidade diagnóstica nas amostras de LBA e aspirado traqueal.

Variable	LBA				Aspirado Traqueal			
	PPA		NPA		PPA		NPA	
	Prop. ^a	%	Prop. ^a	%	Prop. ^a	%	Prop. ^a	%
Vírus	0/0	NA ^b	53/53	100	1/1	100	71/71	100
<i>Rhinovirus/Enterovirus</i>								
<i>Influenza A</i>	0/0	NA	53/53	100	1/1	100	71/71	100
<i>Influenza B</i>	1/1	100	52/52	100	0/0	NA	72/72	100
<i>Coronavirus</i>	0/0	NA	53/53	100	0/0	NA	72/72	100
<i>RSV</i>	0/0	NA	53/53	100	0/0	NA	72/72	100
<i>Metapneumovirus</i>	0/0	NA	53/53	100	0/0	NA	72/72	100
<i>Parainfluenza</i>	0/0	NA	53/53	100	0/0	NA	72/72	100
<i>Adenovirus</i>	2/2	100	51/51	100	0/0	NA	72/72	100
Total	3/3	100	421/421	100	2/2	100	574/574	100
Bacterias								
<i>Staphylococcus aureus</i>	6/7	86	46/46	100	10/17	59	55/55	100
<i>Haemophilus influenza</i>	5/5	100	48/48	100	4/8	50	64/64	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3/3	100	50/50	100	5/5	100	67/67	100
<i>Enterobacter cloacae complex</i>	1/2	50	51/51	100	0/1	0	71/71	100
<i>Escherichia coli</i>	2/2	100	51/51	100	3/5	60	67/67	100
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1/1	100	52/52	100	1/1	100	71/71	100
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1/2	50	51/51	100	0/2	0	70/70	100
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0/0	NA	53/53	100	0/0	NA	72/72	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8/9	89	43/44	99	6/8	75	64/64	100
<i>Klebsiella aerogenes</i>	1/2	50	51/51	100	0/0	NA	72/72	100
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2/2	100	51/51	100	3/3	100	69/69	100
<i>Moraxella catarrhalis</i>	3/4	75	49/49	100	1/1	100	71/71	100
<i>Proteus spp.</i>	1/1	100	52/52	100	5/5	100	67/67	100
<i>Serratia marcescens</i>	2/2	100	51/51	100	1/2	50	70/70	100
<i>Acinetobacter baumannii-calcoi-ceticus complex</i>	1/1	100	52/52	100	0/0	NA	72/72	100
<i>Legionella pneumophila</i>	0/0	NA	53/53	100	0/0	NA	72/72	100
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	0/0	NA	53/53	100	0/0	NA	72/72	100
<i>Mycoplasma</i>	0/0	NA	53/53	100	0/0	NA	72/72	100
Total	37/43	86	910/911	100	39/63	62	1238/1238	100
Resistência Antibiótica								
<i>mecA/C or MREJ</i>	1/1	100	52/52	100	3/3	100	69/69	100
<i>CTX-M</i>	3/3	100	50/50	100	2/2	100	70/70	100
<i>IMP</i>	0/0	NA	53/53	100	0/0	NA	72/72	100
<i>KPC</i>	1/1	100	52/52	100	2/2	100	70/70	100
<i>NDM</i>	0/0	NA	53/53	100	0/0	NA	72/72	100
<i>VIM</i>	0/0	NA	53/53	100	0/0	NA	72/72	100
<i>OXA-48-like</i>	0/0	NA	53/53	100	0/0	NA	72/72	100
Total	5/5	100	366/366	100	7/7	100	497/497	100

^a Prop.: proporção de concordância positiva (PPA) ou proporção de concordância negativa (NPA), calculadas através de: PPA= concordância positiva/todos os resultados positivos de BFFA e NPA= concordância negativa/todos os resultados negativos de BFFA

^b NA: não aplicado

estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsinquia revista em 2013 e da Associação Médica Mundial.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the

protocols of their work center on the publication of data from patients.

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki as revised in 2013).

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPMI 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Journal 2023. Re-use permitted under CC BY- commercial re-use.

Correspondence / Correspondência:

Ana Clara Dinis - ana.creis@chmt.min-saude.pt

Centro Hospitalar Médio Tejo, Hospital Doutor Manoel Constâncio, Abrantes, Portugal

Largo Engenheiro Biucas, 2200-202, Abrantes

Recebido / Received: 2023/01/23

Aceite / Accepted: 2023/05/24

Publicado / Published: 2023/09/27

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. World health statistics 2021: monitoring health for SDGs, sustainable development goals. Geneva: WHO; 2021.
2. Kuti EL, Patel AA, Coleman CI. Impact of inappropriate antibiotic therapy on mortality in patients with ventilator-associated pneumonia and blood stream infection: a meta-analysis. *J Crit Care*. 2008;23:91-100. doi: 10.1016/j.jcrc.2007.08.007.
3. Houck PM, Bratzler DW, Nsa W, Ma A, Bartlett JG. Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med*. 2004;164:637-44. doi: 10.1001/archinte.164.6.637.
4. O'Neil J, editor. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. London: Review on Antimicrobial Resistance; 2016.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance treats in the United States. Atlanta: CDC; 2019.
6. Collins ME, Popowitch EB, Miller MB. Evaluation of a Novel Multiplex PCR Panel Compared to Quantitative Bacterial Culture for Diagnosis of Lower Respiratory Tract Infections. *J Clin Microbiol*. 2020;58:e02013-19. doi: 10.1128/JCM.02013-19.
7. BioFire Diagnostics BioFire Diagnostics. FilmArray pneumonia panel instructions for use [accessed Dez 2019] Available at: <https://www.biofiredx.com/products/the-filmarray-panels/filmarray-pneumonia/>
8. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of healthcare-associated infections in intensive care units: HAI Net ICU Protocol, version 2.2. [accessed Jan 2021] Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-healthcare-associated-infections-and-prevention-indicators-european>
9. Webber DM, Wallace MA, Burnham CA, Anderson NW. Evaluation of the BioFire FilmArray Pneumonia Panel for Detection of Viral and Bacterial Pathogens in Lower Respiratory Tract Specimens in the Setting of a Tertiary Care Academic Medical Center. *J Clin Microbiol*. 2020;58:e00343-20. doi: 10.1128/JCM.00343-20.