



Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Centro Biomédico
Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes

Ivonise Paz da Silva


Erros pré-analíticos em Microbiologia: uma revisão sistemática

Rio de Janeiro

2016

Ivonise Paz da Silva

Erros pré-analíticos em Microbiologia: uma revisão sistemática



Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Saúde, Medicina Laboratorial e Tecnologia Forense, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientadora: Prof.^a Dra. Luciana Tricai Cavalini

Rio de Janeiro

2016

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

S586 Silva, Ivonise Paz da.

Erros pré-analíticos em Microbiologia: uma revisão sistemática /
Ivonise Paz da Silva. - 2016.
65 f.

Orientadora: Luciana Tricai Cavalini
Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro,
Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes, Pós-graduação em Saúde,
Medicina Laboratorial e Tecnologia Forense.

1. Laboratório - Teses. 2. Ciência de laboratório médico. 3. Erros de
diagnóstico. 4. Técnicas de laboratório clínico. 5. Gestão da qualidade.
6. Literatura de revisão como assunto. I. Cavalini, Luciana Tricai.
II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. III. Título.

CDU 542.2

Autorizo apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese,
desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Ivonise Paz da Silva

Erros pré-analíticos em Microbiologia: uma revisão sistemática

Dissertação apresentada, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação em Saúde, Medicina Laboratorial e Tecnologia Forense da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 03 de fevereiro de 2016.

Banca Examinadora: _____

Prof.^a Dra. Luciana Tricai Cavalini (Orientadora)
Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ

Prof. Dr. Arnaldo Couto
Centro Universitário Estadual da Zona Oeste

Prof. Dr. Denizar Vianna Araújo
Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ

Rio de Janeiro

2016

DEDICATÓRIA

Dedico este estudo a minha família de 4, meu marido Mario e as nossas filhas, Fernanda e Manuela. A minha querida Mãe e eterna estrela, Maria da Paz. Querida mamãe o seu maior e melhor ensinamento em minha vida é o Amor à Deus: “Ainda que eu falasse a língua dos homens e falasse a língua dos anjos, sem amor eu nada seria”...

AGRADECIMENTOS

Não posso agradecer antes de definir gratidão:

“Gratidão é um sentimento de reconhecimento, uma emoção por saber que uma pessoa fez uma boa ação, um auxílio, em favor de outra. Gratidão é uma espécie de dívida, é querer agradecer a outra pessoa por ter feito algo muito benéfico para ela”.

Agora sim inicio os meus agradecimentos.

Esta dissertação não é apenas o resultado do estudo de uma aluna de mestrado, mas consequência da fusão do trabalho de muitas pessoas, conhecidas ou anônimas, algumas das quais consigo enumerar e agradecer com carinho:

- Em primeiro lugar, a Deus pela saúde, sabedoria e oportunidades que me oferecem no caminhar da minha vida.
- Ao meu marido Mario pela paciência e força em todos os momentos desses dois anos de estudo.
- As minhas filhas “delícias cremosas” Fernanda e Manuela, que apesar da minha ausência entenderam a importância deste momento.
- A minha pérola que se tornou uma estrela, minha Mãe Maria da Paz que me gerou e me ensinou a ser o ser humano que sou.
- A minha amiga e orientadora Luciana Tricai Cavalini, que me ensinou que “só os fortes sobrevivem”. Foi muito além de uma orientadora, exemplo de dedicação, presente sempre em cada etapa deste projeto e nas etapas da minha vida. Foram várias reuniões, e-mails e mensagens sempre pronta com alguma contribuição. Jamais esquecerei e levarei comigo na minha vida profissional e pessoal os seus ensinamentos. Obrigada por acreditar em mim, que estava a mais de dez anos ausente na pesquisa científica, fazendo renascer a chama do estudo e que sou capaz de conciliar os estudos com a minha vida pessoal. Espero que tenha ficado feliz e com orgulho do resultado deste trabalho.

- Ao Mestrado Profissional em Saúde, Medicina Laboratorial e Tecnologia Forense, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, pela oportunidade e por acreditar que meu projeto resultaria nesta dissertação.
- Aos meus irmãos em especial a Djaci Rezny que sempre incentivou cada etapa dos meus estudos.
- À direção e coordenação do Mestrado Profissional em Saúde, Medicina Laboratorial e Tecnologia Forense (MPSMLTF) representada pelo Prof. Dr. Luiz Cristóvão de Moraes Sobrino Porto, que permitiu o desenvolvimento desta pesquisa.
- Aos Professores do Programa de Mestrado Profissional da UERJ, cujos ensinamentos tanto contribuíram para que eu compreendesse melhor o significado da Medicina Laboratorial, da Tecnologia Forense, do Sistema de Saúde Brasileiro, e para que eu conseguisse elaborar esta dissertação.
- Aos queridos Enfa. Joyce Rocha de Matos Nogueira e Prof. Patrick Menezes Lourenço, ex-orientandos de mestrado da Profa. Luciana, pelo empenho como terceiros avaliadores desta revisão sistemática. Os dois sempre com muito profissionalismo e carinho, prontos a colaborar e ajudar na minha pesquisa.
- A Dra. Berenice das Dores Gonçalves, médica do Departamento de Epidemiologia e Bioestatística da Universidade Federal Fluminense (revisora).
- Aos meus amigos queridos do MPSMLTF da turma MP2014, a nossa união e o trabalho em equipe é a nossa marca. Jamais esquecerei de tudo que vivemos nesses dois anos, estão em um lugar especial em minha vida.
- A Simone Souza secretária do departamento do MPSMLTF, por auxiliar em todas as etapas do processo, pela paciência e pela imensa ajuda na parte burocrática.
- Ao administrativo da biblioteca CBA Aldo Sergio Facchini Silveira pelos artigos da Biblioteca Biomédica da UERJ.
- A bibliotecária da Fiocruz Angelina Pereira da Silva pelos artigos.

- Aos meus amigos que vibram e torcem pelos meus sonhos, em especial Jaqueline, Rita e Elenilde entre vários que agradeço por cada conversa de incentivo e ajuda.
- Ao Sr. Giancarlo Candeo Andreotti, do Hospital da Universidade Estadual de Londrina, pelo artigo.
- À banca de defesa pela disponibilidade em aceitar participar e compartilhar deste momento tão importante em minha carreira acadêmica.

Eu tentei 99 vezes e falhei,
mas na centésima tentativa
eu consegui. Nunca desista
de seus objetivos, mesmo
que eles pareçam
impossíveis – a próxima
tentativa pode ser a
vitoriosa.

Albert Einstein

RESUMO

SILVA, Ivonise Paz da. **Erros pré-analíticos em Microbiologia: uma revisão sistemática**. 2016. 65 f. Dissertação (Mestrado em Saúde, Medicina Laboratorial e Tecnologia Forense) – Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2016.

A medicina laboratorial é uma especialidade médica da qual os médicos utilizam e dependem em sua rotina na tomada de decisões com seus pacientes. A qualidade total no diagnóstico deve ser definida como a garantia de que cada atividade em todo o processo de teste seja realizada de forma correta e segura. Entretanto os erros laboratoriais que vêm sendo estudados há muitos anos, apontem para uma atenção especial em uma das fases do processo. Sabe-se que as principais causas ocorrem na fase pré-analítica, aproximadamente entre 46% e 68%, sobre as quais os laboratórios detêm menor controle. O presente estudo analisa especificamente este cenário nos laboratórios de microbiologia, onde o erro pré-analítico gera um diagnóstico falso positivo ou falso negativo. Levando conseqüentemente ao uso indevido de antibióticos ou a negligência de um tratamento. O objetivo é realizar uma revisão sistemática sobre as alterações de exames laboratoriais que possam ocorrer na fase pré-analítica no laboratório de Microbiologia. Foi realizada uma revisão sistemática, que abrange a literatura científica disponível para artigos publicados entre janeiro de 1990 e junho de 2014 sobre erros de exames laboratoriais em microbiologia que possam ocorrer na fase pré-analítica. Além da busca de publicações científicas, foram obtidas as referências cruzadas dos artigos selecionados via busca eletrônica. Incluiu-se estudos descritivos ou analíticos de base primária e estudos cujo tema seja os erros pré-analíticos de testes laboratoriais em microbiologia. Obteve-se no desfecho 10 artigos para extração dos parâmetros de incidência de erros pré-analíticos no laboratório de microbiologia. A única questão abordada pela literatura parece ser a contaminação cruzada, com enfoque quase que exclusivo para este problema em relação às culturas de *M. tuberculosis*. Os resultados desta revisão sistemática demonstram que ainda existe uma grande lacuna científica em relação à produção de evidências científicas sobre erros pré-analíticos em microbiologia. É incontestável a necessidade de obtenção de parâmetros que permitam a elaboração de protocolos padrão para os procedimentos pré-analíticos no setor de microbiologia, respeitando a especificidade de cada exame, associando-se à frequente capacitação dos laboratoristas, com vistas à melhoria na qualidade na medicina laboratorial.

Palavras-chave: Ciência de Laboratório Médico. Erros de Diagnóstico. Literatura de Revisão como Assunto.

ABSTRACT

SILVA, Ivonise Paz da. **Pre-analytical errors in Microbiology: a systematic review**. 2016. 65 f. Dissertação (Mestrado em Saúde, Medicina Laboratorial e Tecnologia Forense) – Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2016.

Laboratory medicine is a medical specialty which doctors use and depend on your routine in making decisions with their patients. Total quality in the diagnosis should be defined as the assurance that each activity throughout the testing process is carried out correctly and safely. However laboratory errors that have been studied for many years, point to a special attention to one of the stages. It is known that the main causes occur in the pre-analytical phase between approximately 46% and 68%, about which the lower control hold laboratories. This study specifically examines this scenario in microbiology laboratories where the pre-analytical error generates a false positive diagnosis or false negative. Consequently leading to misuse of antibiotics or neglect of treatment. The aim is to conduct a systematic review of the laboratory tests of changes that may occur in the pre-analytical phase in microbiology laboratory a systematic review, which covers the available scientific literature for articles published between January 1990 and June 2014 on laboratory tests errors in microbiology that may occur in the pre-analytical phase was done. In addition to the search of scientific publications were obtained cross-references of the selected articles via electronic search. Included is descriptive or analytical studies of primary and basic studies whose topic is pre-analytical errors of laboratory tests in microbiology. Was obtained in outcome articles 10 for extracting parameters incidence of pre-analytical errors in the microbiology laboratory. The only issue addressed in the literature seems to be cross-contamination, focusing almost exclusively to this problem in relation to the M. tuberculosis cultures. The results of this systematic review show that there is still a scientific gap in the production of scientific evidence on pre-analytical errors in microbiology. Unquestionably the need to obtain parameters that enable the development of standard protocols for pre-analytical procedures in the microbiology sector, while respecting the specificity of each test, associated with the frequent training of laboratory technicians with a view to improved quality in medicine laboratory.

Keywords: Medical Laboratory Science. Diagnostic Errors. Review Literature as Topic.

LISTRA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Processo de seleção dos artigos incluídos na revisão	31
Quadro1	Distribuição de frequência dos artigos excluídos em cada etapa, segundo o critério de exclusão	32
Tabela 1	Características gerais dos estudos	34
Tabela 2	Características metodológicas dos estudos	37
Tabela 3	Tipo e frequência dos desfechos encontrados nos artigos incluídos na revisão sistemática	45

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AST	<i>Antibiotic Susceptibility Testing</i>
BTBC	Bureau of Tuberculosis Control
CAP	College of American Pathologists
CDC	Centers for Disease Control
CQ	Controle de Qualidade
DeCS	Descritores em Ciências da Saúde
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
EIA	<i>Enzyme Immune Assay</i>
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
IFCC	Federação Internacional de Química Clínica e Medicina Laboratorial
IBECS	Índice Bibliográfico Espanhol de Ciências de Saúde
JCI	<i>Joint Commission International</i>
Lilacs	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
ODM	Objetivos do Desenvolvimento do Milênio
WHO	<i>World Health Organization</i>
PCR	<i>Polimerase Chain Reaction</i>
POP	Procedimentos Operacionais Padrão
QATSO	<i>Quality Assessment Tool for Systematic Reviews of Observational Studies</i>
SciELO	<i>Scientific Electronic Library Online</i>
SP	São Paulo
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
TB	Tuberculose

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	13
1	OBJETIVO	24
2	MÉTODO	25
2.1	Estratégia de busca	25
2.2	Critérios de inclusão	26
2.3	Critérios de exclusão	27
2.4	Seleção dos artigos	28
2.5	Extração dos dados	28
2.6	Estratégia de análise dos dados	29
3	RESULTADOS	30
4	DISCUSSÃO	46
	CONCLUSÃO	50
	REFERÊNCIAS	51
	ANEXO A - Ficha de registro de dados da revisão sistemática	55
	ANEXO B - Escore QATSO original	61
	ANEXO C - Escala de QATSO adaptado	63

INTRODUÇÃO

É de suma relevância a utilização da medicina diagnóstica, que atualmente responde por cerca de 80% das decisões médicas, absorvendo apenas 11% dos custos em saúde. A mesma é uma especialidade direcionada a realização de exames complementares no auxílio ao diagnóstico, com impacto nos diferentes estágios da cadeia de saúde: prevenção, diagnóstico, prognóstico e acompanhamento terapêutico. Para atingir esse propósito, o médico depende, essencialmente, da rapidez, precisão e exatidão dos valores fornecidos pelo laboratório de sua confiança. Em conjunto, a medicina laboratorial e os laboratórios de anatomia patológica, as clínicas de radiologia e imagem, os centros de diagnóstico e a indústria de diagnóstico formam o mercado da medicina diagnóstica. Os exames mais frequentes são realizados em sangue, urina, fezes e outros líquidos biológicos. Através desses exames é possível identificar substâncias e quantificar muitas delas. São utilizadas metodologias variadas. Diversos elementos apontam para maior utilização da medicina diagnóstica no futuro (Campana et al, 2011).

Na transição entre a década de 1980 e 1990, o mundo adquiriu um novo formato: a era da tecnologia, gerando um modelo de vida que alterou a forma de pensar, agir e viver da população mundial. Na área da saúde esse novo modelo de mundo alterou completamente as práticas da medicina laboratorial. Há também uma mudança no perfil do paciente, que passou a ser considerado um fator decisivo na utilização da medicina laboratorial. Essa facilidade do acesso à informação permite que o usuário do mercado de saúde conheça e entenda mais das atualidades e evoluções na área médica e também de sua condição como paciente, tendo como consequência um intenso compartilhamento e participação nas decisões terapêuticas (Campana et al, 2011).

Com o envelhecimento da população, é previsto um quadro de maior prevalência das doenças crônicas, elevando a necessidade de realização de exames por essa população. O aumento do poder aquisitivo das classes econômicas C e D levou as empresas do complexo médico-hospitalar a focarem em investimentos e atuações nesse ramo, oferecendo exames a preços acessíveis à população não beneficiária de assistência privada e que encontra dificuldades no atendimento público. Contudo, a utilização de testes laboratoriais direcionados à prevenção de doenças será cada vez maior nos laboratórios, apoiada pela medicina baseada em evidências e apoiada na pressão por redução dos custos em saúde. Com

a chegada do novo milênio adquiriu-se uma medicina focada na prevenção da doença e na promoção da saúde. Com esse novo pensamento a medicina laboratorial ganhou destaque na área da saúde, com a promessa de melhorar a qualidade de vida, prorrogando assim a longevidade da espécie humana (Campana et al, 2011).

A medicina laboratorial é uma especialidade médica da qual todos os médicos dependem quase todos os dias. A importância da compreensão dos princípios de seleção e ordenação racional da maioria dos testes de laboratórios em um determinado paciente específico é intensificada na era atual na atenção gerenciada, na necessidade médica e na medicina orientada para o resultado. Os dias de uma "abordagem agressiva" para solicitar exames de laboratório de necessidade foram substituídos por uma abordagem baseada em uma compreensão do desempenho do teste diagnóstico e em principais razões "legítimas" para solicitar um teste laboratorial. Tal compreensão é fundamental para boas práticas de laboratório e para garantir a qualidade dos resultados do paciente (Wians et al, 2009).

A qualidade total em medicina laboratorial deve ser definida como a garantia de que cada atividade em todo o processo de teste seja realizada de forma correta, fornecendo subsídios para uma importante tomada de decisão em medicina e de forma eficaz no atendimento ao paciente. Ao longo das últimas décadas, uma redução de 10 vezes da taxa de erro analítico foi alcançado devido às melhorias na confiabilidade e padronização de técnicas analíticas, reagentes e instrumentação (Lippi et al, 2013). Avanços notáveis na área da tecnologia da informação, controle e garantia de qualidade dos métodos também garantiu uma valiosa contribuição para reduzir os erros de diagnóstico. No entanto, várias linhas de evidência sugerem ainda que a maioria dos erros em diagnósticos laboratoriais está fora da fase analítica, e os passos pré- e pós-análises são mais vulneráveis (Lippi et al, 2013).

Indicadores de qualidade no laboratório clínico fornecem uma ferramenta útil para a melhoria contínua dos serviços de laboratório. Trabalhando-se constantemente para melhorar o resultado desses indicadores, incluindo a tomada de medidas corretivas ao longo do tempo, certamente poderá ajudar a melhorar a qualidade dos serviços laboratoriais e dos cuidados de saúde do paciente (Chawla et al, 2010).

O Controle de Qualidade (CQ) é o processo completo que engloba as atividades relacionadas com os processos pré-analíticos, analíticos e pós-analíticos dos testes laboratoriais em que a qualidade é garantida seguindo os seguintes critérios: 1) controle da qualidade, 2) controle interno da qualidade, 3) controle externo da qualidade, 4) teste de proficiência, 5) programas de acreditação ou de credenciamento da qualidade no laboratório

clínico. O CQ basicamente diz respeito ao controle de erros no desempenho de testes e a verificação dos resultados do teste. Todos os materiais, equipamentos e procedimentos devem ser adequadamente controlados, e os meios de cultura devem ser testados para esterilidade e desempenho, cada laboratório devendo adotar Procedimentos Operacionais Padrão (POP). As condições ambientais devem ser monitoradas, e a supervisão e o pessoal técnico devem ser bem qualificados. Além disso, o laboratório deve participar de programas de CQ externos e internos (Arora,2004).

O presente estudo enfatiza o setor da microbiologia que é o ramo da biologia que estuda os microrganismos, incluindo eucariontes unicelulares e procariontes, como as bactérias, fungos e vírus. Por cerca de 60 anos, começando com o trabalho de Louis Pasteur (1861), houve uma explosão de descobertas na microbiologia. O período de 1857 a 1914 foi apropriadamente chamado de Idade de Ouro da Microbiologia. Durante esse período, avanços rápidos, liderados principalmente por Pasteur e Robert Koch, levaram ao estabelecimento da microbiologia como uma ciência. As descobertas durante esses anos incluíram tanto os agentes de muitas doenças como o papel da imunidade na prevenção e na cura das doenças. Durante esse período produtivo, os microbiologistas estudaram as atividades químicas de microrganismos e desenvolveram vacinas, medicamentos e técnicas cirúrgicas (Tortora et al. 2012).

No processo de desenvolvimento da microbiologia foi possível estabelecer que aproximadamente 99% dos microrganismos desempenham um papel benéfico ou inócuo para a vida dos seres vivos no planeta; entretanto, em torno de 1% deste ecossistema é considerado patogênico ou com potencial para provocar as mais diversas doenças. Na história da humanidade, isso representou a morte de milhões de pessoas ao longo dos séculos, devido às doenças provocadas por microrganismos, como a peste negra, febres tifoides, gripe espanhola, cólera, aids, toxiinfecções diversas e generalizadas, entre outros (Silva et al, 2013).

O laboratório de microbiologia não visa apenas apontar o responsável por um determinado estado infeccioso, mas sim, indicar, através do monitoramento de populações microbianas, qual o perfil dos microrganismos que estão interagindo com o homem. Com essas informações, a equipe de saúde é capaz de definir quais microrganismos podem ser responsáveis pelo quadro clínico do paciente e assim, propor um tratamento mais adequado. No entanto, para alcançar esses objetivos, os laboratórios de microbiologia devem possuir estrutura capaz de estabelecer informações sobre a melhor amostra biológica, reconhecer a flora normal, reconhecer os contaminantes, identificar microrganismos cujo tratamento pode

beneficiar o paciente, identificar microrganismos com propósitos epidemiológicos, obter resultados rápidos em casos de emergência, racionalizar no uso de antimicrobianos, realizar e/ou orientar o transporte rápido e adequado das amostras e o relato dos resultados e manter uma educação médica contínua em relação aos aspectos da infecção hospitalar (Levy et al, 2004).

As diferentes etapas de execução de um exame laboratorial, que é válida também para os exames microbiológicos, são divididas, classicamente, em três fases: pré-analítica, analítica e pós-analítica (Westgard e Darcy, 2004). A fase pré-analítica inclui a indicação do exame, redação da solicitação, transmissão de eventuais instruções de preparo do paciente, avaliação do atendimento às condições prévias, procedimentos de coleta, acondicionamento, preservação e transporte da amostra biológica até o momento em que o exame seja, efetivamente, realizado (Guder et al., 2001).

A fase pré-analítica deve ser realizada de forma condizente e padronizada, já que a contaminação pode acontecer em decorrência de uma falha humana ou de equipamento, que existe em maior probabilidade nesta fase, colocando em risco a saúde do paciente. O falso diagnóstico (positivo ou negativo) devido a algum erro na fase pré-analítica gera uma sequência de tentativas de soluções, sendo a mais grave delas o uso de antibióticos sem necessidade (falso positivo), podendo levar à resistência bacteriana, ou ao atraso no início de um tratamento realmente necessário (falso negativo). Assim, a relevância dos erros pré-analíticos como problema de saúde pública fica patente tanto como dano potencial aos pacientes quanto nos custos ao sistema de saúde, ambos desnecessários e evitáveis (Soderberg et al, 2009).

O conhecimento sobre os possíveis eventos adversos relacionados aos serviços de laboratório vem de um pequeno número de estudos sobre a taxa de erros laboratoriais e a classificação dos erros cometidos por causa da fase do teste, por identificação do responsável, e pela extensão do dano ao paciente (Astion et al, 2003). Em laboratórios de microbiologia, a revisão diária de supervisão é uma prática comum; no entanto, são poucas as publicações que descrevem erros corrigidos por esta prática. É de suma importância a revisão dos relatórios de cultura, de culturas positivas de locais não estéreis, com especial atenção para os testes de suscetibilidade antimicrobiana, pois teriam mais probabilidade de detectar erros potencialmente significativos dentro do laboratório de microbiologia clínica. "Existe um sistema documentado operacional para detectar erros administrativos e erros analíticos e resultados incomum de laboratório, em tempo hábil?" Laboratórios automatizados podem ter

ou não sistemas informatizados para a avaliação resultado? No entanto, é necessária avaliação humana em muitas circunstâncias. No laboratório de microbiologia, isso frequentemente toma a forma de avaliação diária da cultura relatados e / ou intermediário ou outros resultados de ensaios para precisão e abrangência. O revisor é muitas vezes um supervisor ou um microbiologista experiente (Goodyear et al, 2008).

O Controle de Qualidade das fases pré-analíticas, analíticas e pós-analíticas dos procedimentos do laboratório de microbiologia devem ser incorporados de modo a fazer parte do cotidiano dos laboratórios clínicos (Arora, 2004). O cenário atual é da superutilização dos testes laboratoriais que variam sistematicamente de acordo com a demanda de cada laboratório. Já a subutilização dos mesmos também é generalizada, mas pouco estudada. Se ampliar o foco atual da redução das repetições de teste para incluir a requisição correta mesmo durante a avaliação inicial pode se levar a menos erros e melhor atendimento (Zhi et al, 2013).

As taxas de erro nas práticas de laboratório são coletadas rotineiramente para uma variedade de medidas de avaliação de desempenho em todos os laboratórios de patologia clínica nos Estados Unidos, mas uma lista de medidas de desempenho crítico ainda não foi recomendada. A maioria dos grandes bancos que descrevem as taxas de erro de patologia foram desenvolvidos e são mantidos pelo *College of American Pathologists* (CAP). Estes indicadores são utilizados para definir as medidas de desempenho crítico em medicina laboratorial, descrever as taxas de erro destas medidas e fornecer sugestões para diminuir esses erros, assim, em última análise, melhorar a segurança do paciente. Medidas de avaliação de desempenho incluem satisfação do cliente, tempos de produção do teste, identificação do paciente, aceitabilidade, testes de proficiência, valor crítico do produto, desperdício e contaminação (Howanitz, 2005).

Há evidências de que a maior parte dos erros laboratoriais em microbiologia são passíveis de intervenções. Existe metodologia disponível com potencial para ser implementada em vários ambientes de laboratório para identificar e caracterizar os erros que podem afetar a segurança do paciente (Yuan et al, 2005).

Testes precisos de susceptibilidade aos antimicrobianos (AST) e relatórios apropriados dos resultados de agentes patogênicos isolados de hemoculturas são funções essenciais do laboratório de microbiologia. Novos estudos são necessários para determinar o impacto dos erros dos testes e sobre a melhor comunicação dos resultados para o manejo da infecção da corrente sanguínea (Diekema et al, 2004).

A identificação rápida e precisa de microrganismos de amostras clínicas sempre foi importante, dada à variabilidade dos perfis de susceptibilidade. Em estudo realizado no Reino Unido sobre identificação de leveduras, mais de 40% dos isolados foram apresentados sem qualquer identificação sugerida. Dos isolados com uma identificação prévia, 9,7% foram mal identificados. Pelo menos 50% dos erros de identificação poderiam afetar a interpretação de dados, com um possível impacto no manejo do paciente (Borman et al, 2012). Sistemas automatizados podem ser usados como uma ferramenta para facilitar identificação precoce e padrão de suscetibilidade dos microrganismos na rotina dos laboratórios de microbiologia (Duggal et al,2012).

Assim, por muitos anos, o laboratório de microbiologia tem tido como foco a qualidade analítica. No entanto, uma maior valorização da prevalência de erros nas fases pré- e pós-analíticas e seu potencial dano ao paciente levou a crescentes exigências para que os laboratórios assumam uma maior responsabilidade por atividades fora do seu controle imediato. Os organismos de acreditação como *Joint Commission International* (JCI) e do Colégio Americano de Patologistas (CAP) agora exigem procedimentos claros e eficazes para a identificação do paciente, da amostra e a comunicação de resultados. Há uma variedade de recursos livres disponíveis *on-line* para ajudar em gerir a fase extra-analítica e a recente publicação de indicadores de qualidade e níveis de desempenho propostos pelo grupo de trabalho da Federação Internacional de Química Clínica e Medicina Laboratorial (IFCC) sobre erros de laboratório e segurança do paciente fornece dados de referência particularmente úteis. Assim, o gerenciamento da fase extra-laboratorial é o próximo desafio para a medicina laboratorial. Ao construir a sua qualidade baseada em experiência em gestão, formação científica quantitativa e familiaridade com a informação tecnológica, o laboratório clínico estará bem adequado para desempenhar um papel importante na redução de erros e melhorar a segurança do paciente fora dos limites do laboratório (Hawkins et al, 2012).

Dentre as diferentes espécies de microrganismo o *Micobacterium tuberculosis* causador da tuberculose continua sendo mundialmente um importante problema de saúde, exigindo o desenvolvimento de estratégias para o seu controle, considerando aspectos humanitários, econômicos e de saúde pública. Esta doença continua a merecer especial atenção dos profissionais de saúde e da sociedade como um todo (Ministério da Saúde, 2011). Apesar de já existirem recursos tecnológicos capazes de promover seu controle, ainda não há perspectiva de obter, em futuro próximo, sua eliminação como problema de saúde pública, a não ser que novas vacinas ou medicamentos sejam desenvolvidos. Além disso, a associação

da tuberculose com a infecção pelo HIV e a emergência e propagação de cepas resistentes representam desafios adicionais em escala mundial (Ministério da Saúde, 2011).

O Brasil é um dos 22 países priorizados pela OMS que concentram 80% da carga mundial de tuberculose, ocupando a 19ª posição em relação ao número de casos e na 104ª posição em relação ao coeficiente de incidência (WHO, 2009). As principais metas globais e indicadores para o controle da tuberculose foram desenvolvidos na perspectiva dos Objetivos do Desenvolvimento do Milênio (ODMs). No total, os diagnósticos e os tratamentos efetivos salvaram 43 milhões de vidas entre 2000 e 2015, de acordo com o relatório, o vigésimo de uma série anual de avaliações da OMS. Para reduzir a carga total de tuberculose, as lacunas de detecção e tratamento devem diminuir e a falta de recursos e de testes diagnósticos, medicamentos e vacinas deve acabar. Esses avanços incluem o alcance dos ODMs, que estabeleciam a queda e reversão da taxa de incidência de TB até 2015.

O objetivo foi alcançado globalmente e em 16 dos 22 países de alta carga, que, juntos, somam 80% dos casos. Mundialmente, a incidência de TB caiu 1,5% ao ano desde 2000, com uma redução total de 18%. Apesar dos ganhos, o progresso no controle da TB está longe de ser suficiente (WHO, 2015)

Atualmente, o percentual de cura da tuberculose não ultrapassa 75% dos casos tratados, embora o Brasil tenha sido o primeiro país a implantar o tratamento de curta duração (seis meses) em 1980, obtendo relativo sucesso inicial (Ministério da Saúde, 2002). O percentual insatisfatório de cura decorre, sobretudo, do abandono do tratamento que, logo no início, confere ao paciente uma melhora notável. Devido em parte à associação da tuberculose com a AIDS, tem-se observado uma expansão recente da doença no país. Além disso, é importante considerar que o número de casos notificados não representa toda a realidade, dada a falta de diagnóstico ou a ausência de registro de casos. A reversão desse quadro depende, principalmente, dos profissionais de saúde, sobretudo daqueles que integram as equipes das unidades básicas. Essas equipes precisam estar atentas e devidamente capacitadas para informar a população acerca da doença e dos meios de preveni-la, bem como para realizar o pronto diagnóstico dos casos suspeitos, iniciar rapidamente o tratamento e acompanhar os pacientes, de modo a garantir-lhes a cura plena (Campelo et al, 2002).

O diagnóstico errôneo de infecção por *Mycobacterium tuberculosis* apresenta muitas ramificações. Estas incluem implicações médicas, psicológicas e sociais para os pacientes e seus familiares e implicações à saúde pública e às finanças das instituições de cuidados a saúde. Os procedimentos laboratoriais de microbiologia devem minimizar a possibilidade de

contaminação cruzada de amostras laboratoriais, tais como: (a) aumento da formação e experiência para o pessoal de laboratório nos procedimentos laboratoriais (b) normalização e padronização, (c) a consideração de referência de isolados a outros laboratórios se os números de amostras para cultura de *M. tuberculosis* são inferiores, (d) acompanhamento prospectivo de taxas de positividade e (e) o estabelecimento de um limite que, quando excedido, irá desencadear uma investigação e maximizar a capacidade de reconhecer um aglomerado de culturas falso-positivas. Métodos mais recentes de tipagem molecular fornecem meios rápidos, precisos e eficazes de identificação de culturas de *M. tuberculosis* falso-positivas (Poynten et al 2002).

As culturas falso-positivas para tuberculose podem levar a tratamentos desnecessários com medicamentos potencialmente tóxicos e outras intervenções médicas desnecessárias, como os procedimentos de diagnóstico e internação. Além disso, os tuberculostáticos podem interagir com uma vasta gama de outros medicamentos frequentemente utilizados, como contraceptivos orais. Uma cultura falso-positiva em paciente previamente tratado pode identificar falsamente pacientes que necessitam de retratamento e resultam em exposição dos pacientes a mais medicamentos tóxicos de segunda linha. Além destas consequências clínicas, as consequências socioeconômico e emocionais de culturas falso-positivas não deve ser subestimada: um diagnóstico de tuberculose muitas vezes leva à estigmatização, isolamento social, interrupção do trabalho, e gastos significativos com a saúde pública. Estas consequências não se limitam apenas aos pacientes, mas também se aplicam para aqueles que estão identificados como contatos e que estão incluídos nos procedimentos. É óbvio que as culturas falso-positivas resultam em cargas de trabalho extrema e desnecessária para o pessoal médico, tanto no serviço de saúde pública, quanto no setor clínico (De Boer et al 2002).

A Agência de Controle da Tuberculose (BTBC) do Departamento de Saúde da Cidade de Nova York identificou que uma proporção importante de pacientes eram diagnosticados com tuberculose quando apresentavam uma cultura positiva, mesmo com todos os exames de bacterioscopia negativos. Analisando o procedimento de realização da cultura, é possível identificar, através de identificação da impressão digital de DNA das cepas de *M. tuberculosis*, que os equipamentos utilizados na realização das culturas podem abrigar por períodos de até meses cepas viáveis do bacilo, o que configuraria contaminação cruzada. Neste caso, pode-se sugerir que a contaminação cruzada encontra-se na fronteira entre o erro pré-analítico e o erro analítico (Nivin et al, 1998).

No laboratório de microbiologia deve-se ficar atento que para um par de amostras de contaminação ambiental com uma ou, pelo menos, microrganismo etiologicamente irrelevante deve ser suspeita, apontando para elevadas exigências na prevenção da contaminação, não só no laboratório, mas ao longo de todo o fluxo de trabalho pré-analítico. Riscos de contaminação cruzada durante a recepção da amostra no laboratório ou durante o processamento na unidade podem ser limitadas por medidas organizacionais, mas para a prevenção de contaminação fora do laboratório que recebe requer uma estreita comunicação entre o laboratório e o ambiente clínico. Como regra, as amostras devem ser tratadas com a maior prudência nas clínicas e devem seguir uma rota especificamente definida até serem finalmente recebidas no laboratório. Além disso, as amostras que já foram processadas em outras unidades são propensas a resultados enganadores devido à contaminação do meio ambiente, provavelmente o resultado de manipulação não estéril na unidade de origem (Haag et al, 2013).

Em um caso ocorrido na realidade nacional, notou-se um aumento importante do número de culturas positivas para *M. tuberculosis* em um laboratório de referência para micobactérias em Campinas (SP) em 1995. A revisão dos prontuários e a investigação de procedimentos laboratoriais dos pacientes revelou que havia ocorrido contaminação cruzada das amostras, e que a fonte mais provável de contaminação teria sido a aplicação de um reagente utilizado para o processamento das amostras. Esta investigação sustenta a ideia de que o *M. tuberculosis* crescido de amostras de esfregaço negativo devem ser analisadas por técnicas de diferenciação de cepas rápidos e confiáveis, tais como espoligotipagem, para ajudar a evitar a contaminação laboratorial (Ramos et al,1999).

A contaminação cruzada é definida pela transferência de microrganismos potencialmente infecciosos de um local para o outro, direta ou indiretamente. As boas práticas de laboratório e procedimentos de desinfecção são imprescindíveis para minimizar este tipo de problema. Os métodos mais completos em termos de sensibilidade e especificidade e com menores riscos são os métodos de biologia molecular para a detecção e caracterização de microrganismos. Estes métodos têm revolucionado microbiologia diagnóstica e agora fazem parte do processamento das amostras de rotina. As técnicas de detecção de ácidos nucleicos, Reação de Polimerase em Cadeia (*Polimerase Chain Reaction* – PCR) abriram o caminho para esta nova era, permitindo a rápida detecção de microrganismos que antes eram difíceis ou impossíveis de detectar pelos métodos microbiológicos tradicionais. A Micobacteriologia foi auxiliada pela introdução de métodos moleculares. No

entanto, é importante notar que a detecção molecular de *M. tuberculosis* é um dos poucos exemplos em que a cultura convencional mantém-se mais sensível. Isto é possivelmente devido à dificuldade em libertar o DNA das células bacterianas durante o processo de extração. Apesar das vantagens significativas de diagnósticos moleculares que ainda não podem substituir os métodos convencionais para uma gama de doenças infecciosas uma vez que muitos testes comuns realizados nos laboratórios de microbiologia clínica são rápidos e com custos reduzidos. Outro problema que dificulta a aplicação de técnicas moleculares para diagnóstico de rotina é que de resultados falsos positivos e falsos negativos. Para evitar resultados falsos positivos devido à contaminação laboratorial relativamente são necessárias grandes áreas de laboratório para a separação física de preparação de reagentes, espécime locais de preparação e de detecção de produtos, juntamente com um elevado nível de formação e habilidade dos laboratoristas (Speers D.J., 2006).

A ocorrência de resultados falso-positivos oriundos da contaminação cruzada, através da reação em cadeia de polimerase (PCR) pode ser evitada quando algumas medidas de prevenção são seguidas, como: a) definir ambientes específicos para extração, preparo das reações de amplificação e eletroforese; b) autoclavar a água e soluções usadas na PCR; c) aliquotar e estocar os reagentes usados em uma área livre de produtos de PCR; d) usar luvas limpas durante a realização dos procedimentos; e) utilizar ponteiras com barreira ao manipular produtos de PCR; f) adicionar a amostra de DNA na PCR em ambiente distante do local de preparação da reação; g) usar controles negativos que sejam manipulados desde a extração do DNA; h) usar controles negativos a cada cinco ou 10 amostras trabalhadas (Assis et al 2007).

A cultura de microrganismo tem sido considerada o padrão-ouro devido à alta especificidade e até meados de 1998 era a única metodologia aceita para fins médico-legais em suspeita de estupro e abuso sexual, conforme recomendação do Centers for Disease Control (CDC). A vantagem da cultura é a baixa probabilidade de contaminação e a preservação do microrganismo para estudos adicionais, como o teste de suscetibilidade à terapia antimicrobiana e genotipagem. Se a cultura não for disponível, pode-se utilizar o teste de amplificação de ácido nucléico, desde que seja confirmado por outro teste de princípio diferente (Seadil et al, 2001).

Enquanto a melhor tecnologia não está ao alcance de todos, a ética e o senso de profissionalismo devem prevalecer no cotidiano do laboratório, refletindo a consciência sobre o quanto custa tratar consequências adversas.

Embora os erros pré-analíticos sejam identificados pelos especialistas como os mais importantes na área de medicina laboratorial, há pouca síntese das evidências disponíveis em estudos individuais isoladamente, que apresentam significativa heterogeneidade de métodos e parâmetros. Isto dificulta a concepção e implementação de medidas de controle e prevenção de tais erros, que apresentem custo-efetividade verificáveis.

A partir do primeiro estudo realizado por Patrick Menezes Lourenço, sobre erros pré-analíticos em medicina laboratorial, uma revisão sistemática iniciada em 2012, inicialmente com foco em análises clínicas, criou-se um banco de dados com os resultados da correspondente busca bibliográfica de 1990 até 2012, sendo que aquele estudo produziu uma dissertação de Mestrado em Saúde, Medicina Laboratorial e Tecnologia Forense defendida em 2013. O presente estudo é a continuidade na busca dos títulos de artigos, ampliando o banco de dados até junho de 2014, e modificando o foco para o levantamento de evidências sobre os erros pré-analíticos nos exames laboratoriais em microbiologia.

O setor de microbiologia foi escolhido, visto que os microrganismos estão presentes em todos os ambientes habitados pelo ser humano, sendo que esta relação entre homem e microrganismo pode ser harmônica ou desarmônica, dado que o ciclo de vida ou desenvolvimento desses microrganismos podem ser alterados pelas condições ambientais. Além disso, a resistência bacteriana relacionada à emergência da AIDS e como consequência do uso indiscriminado dos antibióticos também tem se apresentado como um problema crescente. Assim, o conhecimento a respeito do comportamento desses organismos no ambiente pré-laboratorial permitirá maior domínio para estabelecer uma relação equilibrada e saudável entre o homem e a microflora.

1 OBJETIVO

Realizar uma revisão sistemática da literatura científica referente aos erros pré-analíticos dos exames laboratoriais em Microbiologia.

2 MÉTODO

Este estudo compreende uma revisão sistemática sobre as alterações de exames laboratoriais em microbiologia que possam ocorrer na fase pré-analítica, abrangendo a literatura científica disponível até o mês de junho de 2014.

Elaborou-se, para esta revisão sistemática, a seguinte pergunta de pesquisa: “Qual é a frequência de erros Pré-Analíticos nos diferentes tipos de exames laboratoriais em Microbiologia?” E a partir da pergunta, foi definido o objetivo deste trabalho.

2.1 Estratégia de busca

Foram pesquisadas as bases de dados do *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), Scopus[®](que inclui MEDLINE e Embase[®]), ISI Web of Knowledge[®], SciFinder[®], Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs) (que inclui a *Scientific Electronic Library Online* – SciELO) e o Índice Bibliográfico Espanhol de Ciências de Saúde (IBECS), para artigos publicados entre janeiro de 1990 e junho de 2014.

Foram utilizados como termos de busca os termos DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) “Laboratórios” e “Erros de diagnóstico”, que foram traduzidos para os correspondentes termos do Medical Subject Headings (MeSH): “Laboratories” e “Diagnostic Errors”. Entretanto, a base Scopus, embora inclua MEDLINE, não utiliza Termos MeSH; assim a busca na Scopus foi restrita pela inclusão dos argumentos “préanalyt*” ou “pre-analyt*”.

Como resultado desta análise, as seguintes expressões de busca foram utilizadas em cada uma das bases bibliográficas de dados pesquisadas:

MEDLINE:

(Laboratories [MeSH Terms]) AND Diagnostic Errors [MeSH Terms]

Scopus:

ALL (laborator* AND “diagnostic error*” AND (preanalyt* OR pre-analyt*))

ISI Web of Knowledge:

Topic=(laborator*) AND Topic=("diagnostic error*")

SciFinder:

Laboratdiagn error

Lilacs e IBECs:

laborat\$ erro\$ diagn\$

Considerou-se possibilidade de se contatar os autores com vistas à obtenção de manuscritos citados, porém não publicados, ou artigos de difícil acesso. Se algum artigo selecionado para leitura por texto completo apresentasse uma referência cruzada que satisfizesse os critérios de inclusão, ele foi incluído na análise.

2.2 Critérios de inclusão

Foram incluídos artigos científicos publicados em periódicos, com restrição de idioma, somente o inglês e língua neolatina que obedecem aos seguintes critérios:

(a) Estudos descritivos ou analíticos de base primária;

(b) Estudos cujo tema seja os erros pré-analíticos de testes laboratoriais em microbiologia.

2.3 Critérios de exclusão

Foram excluídos os seguintes tipos de artigos:

- 1) Estudos sobre a fase analítica (incluindo Avaliação da Qualidade) ou pós-analítica;
- 2) Estudos referentes aos diferentes setores de análises clínicas e estudos imunológicos;
- 3) Publicações referentes, a exames laboratoriais genéticos, ou realizados em laboratórios dedicados exclusivamente a esses exames;
- 4) Exames toxicológicos;
- 5) Estudos relacionados a bancos de sangue ou dados relacionados a este setor contemplados em outros estudos;
- 6) Estudos relacionados à Anatomia Patológica, Histopatologia, Citopatologia, Embriologia e afins;
- 7) Artigos que apresentarem dados referentes a outros exames complementares que não os laboratoriais (como, por exemplo, exames de imagem);
- 8) Publicações envolvendo laboratórios clínicos de Medicina Veterinária;
- 9) Estudos sobre desfechos de mortalidade ou morbidade associados ou não a erros pré-analíticos;
- 10) Relatos de casos ou de grupos de casos;
- 11) Estudos econômicos (ex: de custo efetividade);
- 12) Publicações que não sejam o resultado de pesquisa primária (por exemplo, artigos teórico-conceituais ou relatórios técnicos);
- 13) Artigos de revisão narrativa ou sistemática;
- 14) Artigos de opinião ou editoriais.
- 15) Artigos publicados em idiomas outros que não o inglês e língua neolatina.

2.4 Seleção dos artigos

Os títulos de todos os artigos encontrados na busca foram revisados, e aqueles potencialmente apropriados para a interpretação dos erros de exames laboratoriais em microbiologia que ocorreram na fase pré-analítica, foram conservados. Em seguida, os resumos foram avaliados, de forma cega (ou seja, sem a identificação dos autores dos artigos). Esta avaliação foi realizada independentemente por dois revisores, o mestrando e sua orientadora, para determinar se tais artigos obedeciam aos critérios de inclusão e exclusão. Discrepâncias de avaliação entre os dois revisores foram resolvidas através da consulta a dois avaliadores externos, um Biólogo e Mestre em Saúde, Medicinal Laboratorial e Tecnologia Forense e uma Enfermeira e Mestre em Saúde Coletiva. Quando houve incerteza se um estudo obedecia ou não aos critérios de inclusão, o artigo foi incluído, a fim de diminuir a probabilidade de um estudo relevante ser ignorado. Durante a revisão completa de um texto, os artigos foram novamente revistos de forma independente pelos dois revisores e, quando necessário, julgados pelos revisores externos.

2.5 Extração dos dados

Foi elaborada uma ficha para extração dos dados (Anexo 1), que inclui identificação do artigo, autores, ano de publicação, local do estudo, tamanho de amostra (número de pacientes ou de exames estudados), características relativas aos aspectos metodológicos e de validade do estudo, de acordo com a escala *Quality Assessment Tool for Systematic Reviews of Observational Studies* (QATSO) (Wong et al., 2008) (Anexos 2 e 3).

As seguintes características dos artigos foram registradas em 3 diferentes dimensões de análises:

1) Características gerais dos artigos: nome dos autores, ano de publicação, país de realização do estudo, idioma de publicação do estudo, local de realização do estudo e tamanho de amostra, em termos de indivíduos ou amostras de material;

2) Características metodológicas dos artigos: delineamento do estudo, período de realização, critérios de inclusão e exclusão, qualidade metodológica (escala QATSO adaptado), tipo de material analisado;

3) Desfechos dos artigos: tipo de erro, em frequência absoluta (n) e relativa (frequência).

2.6 Estratégia de análise dos dados

Foram elaboradas planilhas com base nas fichas preenchidas para cada um dos artigos incluídos na revisão, que foram posteriormente convertidas em tabelas. Os conteúdos das tabelas produzidas sumarizaram os resultados da revisão sistemática e destacaram as características principais dos estudos selecionados, de acordo com as dimensões descritas no item anterior.

Os resultados dos estudos foram avaliados em função da presença de erros de exames laboratoriais em microbiologia que possam ocorrer na fase pré-analítica. Foram elaboradas tabelas por características gerais dos estudos, população estudada e por tipo de alteração pré-analítica. Após a extração dos dados dos artigos e organização dos resultados em tabelas, de acordo com os desfechos, foram elaboradas tabelas síntese dos parâmetros extraídos dos artigos. Após a avaliação de heterogeneidade dos resultados encontrados, escolheu-se entre um modelo de apresentação dos resultados de forma descritiva. A apresentação dos resultados e discussão deste estudo seguiu as diretrizes *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*– STROBE) (Von Elm et al.,2007) quando houve a opção pela apresentação descritiva dos dados.

3 RESULTADOS

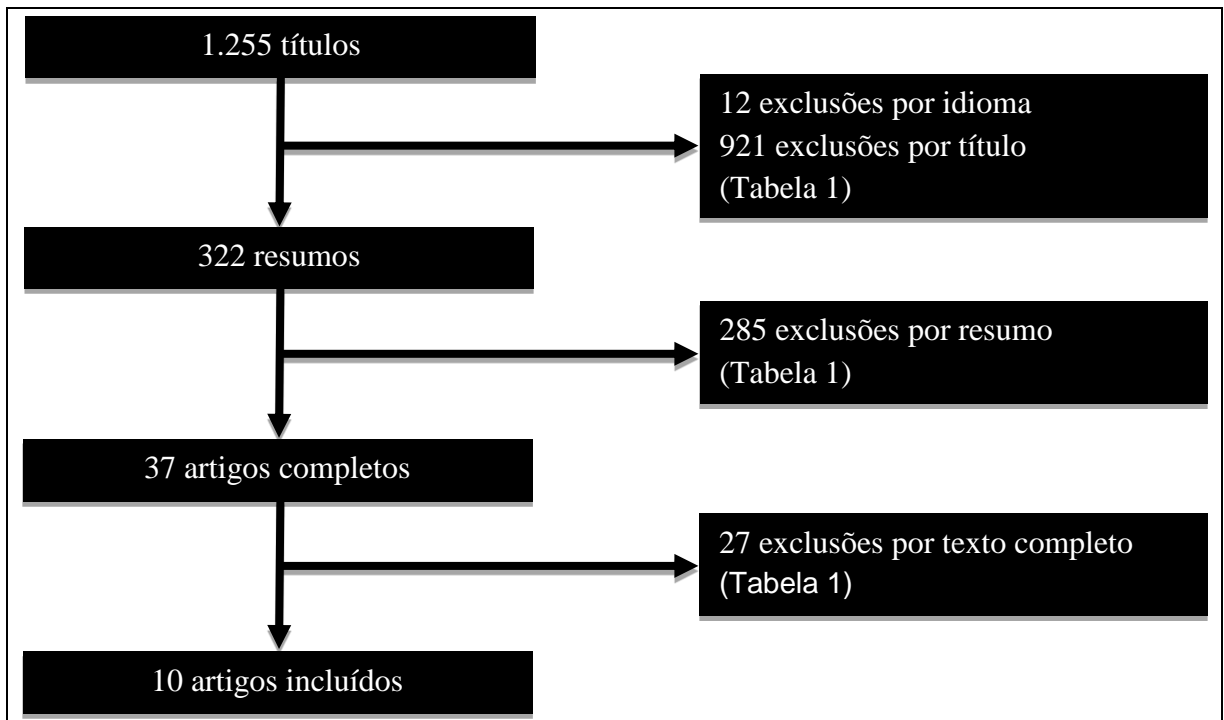
A busca nas bases de dados bibliográficas resultou no seguinte número de artigos: 547 na MEDLINE, 229 na Scopus, 110 na ISI, 163 na SciFinder, 228 na Lilacs e 64 na IBECs, perfazendo um total de 1.341 títulos.

Foram encontrados 69 artigos com pelo menos uma duplicata. Após a eliminação das mesmas, obteve-se um total de 1.255 artigos para seleção por título, dos quais 12 foram excluídos por idioma, e 921 foram excluídos já na análise dos títulos, obtendo-se ao final um total de 322 artigos que foram selecionados para leitura dos resumos dos quais 285 foram excluídos. Ao fim, obteve-se um conjunto de 37 artigos para leitura de texto completo, dos quais 27 foram excluídos e 10 incluídos (Figura 1).

Uma análise detalhada foi realizada em 10 artigos incluídos, sendo um proveniente de uma referência cruzada, e sete deles foram realizados em Laboratórios de Microbiologia, e apenas três em laboratórios de ambiente hospitalar entre 1996 a 2009. Os 10 artigos descreveram a frequência de erros laboratoriais pré-analíticos em microbiologia.

A distribuição dos 1.233 artigos excluídos em cada etapa do processo de seleção (exceto os 12 excluídos por idioma), segundo os critérios de exclusão, é apresentada na Quadro 1.

Figura 1 - Processo de seleção dos artigos incluídos na revisão.



Fonte: A autora, 2016.

Quadro 1 - Distribuição de frequência dos artigos excluídos em cada etapa, segundo critérios de exclusão

Crítérios	Título	Resumo	Texto	Total
1) Estudos sobre a fase analítica (incluindo Avaliação da Qualidade) ou pós-analítica	46	154	3	203
2) Estudos referentes aos diferentes setores de análises clínicas e estudos imunológicos;	80	2	2	84
3) Publicações referentes, a exames laboratoriais genéticos, ou realizados em laboratórios dedicados exclusivamente a esses exames;	83	4	0	87
4) Exames toxicológicos;	40	3	0	43
5) Estudos relacionados a bancos de sangue ou dados relacionados a este setor contemplados em outros estudos;	8	0	2	10
6) Estudos relacionados à Anatomia Patológica, Histopatologia, Citopatologia, Embriologia e afins;	132	4	0	136
7) Artigos que apresentarem dados referentes a outros exames complementares que não os laboratoriais (como, por exemplo, exames de imagem);	36	1	0	37
8) Publicações envolvendo laboratórios clínicos de Medicina Veterinária;	18	1	0	19
9) Estudos sobre desfechos de mortalidade ou morbidade associados ou não a erros pré-analíticos;	97	13	3	113
10) Estudos de caso ou séries de casos clínicos;	84	10	2	96
11) Estudos econômicos (ex: de custo efetividade);	7	2	0	9
12) Publicações que não sejam o resultado de pesquisa primária (por exemplo, artigos teórico-conceituais ou relatórios técnicos);	77	13	4	94
13) Artigos de revisão narrativa ou sistemática;	16	36	5	57
14) Artigos de opinião ou editoriais;	197	42	6	245
Total	921	285	27	1233

Fonte: A autora, 2016.

As características gerais dos estudos, compreendendo autores e ano de publicação, o país, idioma, o local de realização do estudo, tamanho da amostra em número de indivíduos, amostras de material e o tipo de material podem ser visualizados na Tabela 1. Nota-se que os artigos incluídos na revisão foram publicados entre os anos 1996 e 2009.

Os idiomas de publicação dos artigos foram: inglês (nove artigos) e espanhol (um artigo). Em relação ao local de realização do estudo, sete foram realizados em diferentes laboratórios de microbiologia e três trabalhos foram realizados em laboratórios hospitalares.

Em termos de tamanho de amostra, o número de indivíduos participantes foi referido em todos os artigos, variando de 5 (Poynten et al., 2002) a 8.889 (de Boer et al.,2002).

Em relação ao número de amostras de material para exame, estes variaram de 23 (Poynten et al.,2002) a 8.889 (de Boer et al.,2002). Já o tipo de material variou entre os artigos da seguinte forma: quatro artigos estudaram vários isolados, cinco analisaram culturas de *M. tuberculosis* e em um artigo relatou a análise de isolados de *M. tuberculosis*.

Tabela 1 - Características gerais dos estudos incluídos na revisão sistemática

Autores (Ano)	País	Idioma	Local	Indivíduos (n)	Amostras de material (n)	Tipo de material
Yan et al. (2005)	Taiwan	Inglês	Hospital Universitário Divisão de Microbiologia	215	515	Vários Isolados
de Boer et al. (2002)	Holanda	Inglês	Laboratórios na Holanda (44)	8.889	8.889	Vários Isolados
Breese et al. (2001)	EUA	Inglês	Laboratório de Micobacteriologia, Denver	184	630	Vários Isolados
Jasmer et al. (2002)	EUA	Inglês	Laboratório de Doenças Microbianas, Califórnia	296	988	Cultura de <i>M.tuberculosis</i>
Ramos et al. (1999)	Brasil	Inglês	Hospital Universitário de Campinas	91	91	Vários Isolados
Nivin et al. (1998)	EUA	Inglês	Laboratório de microbiologia de um Hospital em Nova Iorque	80	80	Cultura de <i>M.tuberculosis</i>
Poynten et al. (2002)	Austrália	Inglês	Hospital Concord	5	23	Cultura de <i>M.tuberculosis</i>

Tabela 1 - Características gerais dos estudos incluídos na revisão sistemática (continuação)

Autores (Ano)	País	Idioma	Local	Indivíduos (n)	Amostras de material (n)	Tipo de material
Ritacco et al. (2002)	Argentina	Espanhol	Laboratórios de Buenos Aires	38	38	Cultura de <i>M.tuberculosis</i>
Ruddy et al. (2009)	Inglaterra	Inglês	Labolatórios de Londres	2.500	2.779	Isolados de <i>M.tuberculosis</i>
Frieden et al. (1996)	EUA	Inglês	Laboratórios de Micobacteriologia de NY	441	441	Cultura de <i>M.tuberculosis</i>

Fonte: A autora, 2016.

As características metodológicas dos estudos são apresentadas na Tabela 2, na qual observa-se, em termos de delineamento dos estudos, que nove artigos realizaram estudos retrospectivos de série de casos, sendo que um destes apresentava uma abordagem multicêntrica; o estudo restante realizou um estudo prospectivo de série de casos. O período de tempo dos estudos selecionados foi relatado nos dez artigos, e variou de um mês a sete anos. Os artigos que apresentaram os seus critérios de inclusão foram sete, e três não apresentaram esses critérios. Com relação aos critérios de exclusão, apenas dois artigos os apresentaram. A qualidade metodológica dos artigos, de acordo com a escala QATSO adaptado, variou entre boa (três artigos) e satisfatória (sete artigos).

Em relação à descrição do tipo das amostras de material, nota-se que foram analisadas diferentes tipos: amostras (pulmonares, extrapulmonares e múltiplas) e biópsias (pulmonares, pleurais e hepáticas). A quantidade das amostras variou de um ou 0,2% (Yan et al.,2005) a 8.889 ou 100% (de Boer et al.,2002).

Tabela 2 - Características metodológicas dos estudos incluídos na revisão sistemática

Autores (ano)	Delineamento do Estudo	Período	Crítérios de Inclusão	Crítérios de Exclusão	Qualidade Metodológica	Tipo da amostra	n	%
Yan et al. (2005)	Estudo retrospectivo de série de casos	02/2002	Isolados de <i>M. tuberculosis</i>	NR	Satisfatório	Cultura de escarro	454	88,20
		a				Cultura de Líquido Pleural	15	2,9
		01/2003				Cultura de LBA	11	2,1
						Cultura de Urina	9	1,7
						Cultura de Lavado Gástrico	8	1,6
						Cultura de Tecido	5,0	1,0
						Cultura de Ferida ou Pus	5,0	1,0

Tabela 2 - Características metodológicas dos estudos incluídos na revisão sistemática (continuação)

Autores (ano)	Delineamento do Estudo	Período	CrITÉrios de Inclusão	CrITÉrios de Exclusão	Qualidade Metodológica	Tipo da amostra	n	%
						Cultura de LCR	3,0	0,6
Yan et al. (2005)						Cultura de Líquido Ascítico	2	0,4
						Cultura de Líquido Sinovial	2	0,4
						Cultura de Líquido Pericárdio	1,0	0,2
de Boer et al. (2002)	Estudo retrospectivo de série de casos	1993 a 2000	Pacientes positivo para <i>M. tuberculosis</i>	Inclusão somente do primeiro isolado do mesmo paciente	Satisfatória	Culturas de <i>M. tuberculosis</i>	8.889	100,0

Tabela 2 - Características metodológicas dos estudos incluídos na revisão sistemática (continuação)

Autores (ano)	Delineamento do Estudo	Período	Crítérios de Inclusão	Crítérios de Exclusão	Qualidade Metodológica	Tipo da amostra	n	%
Breese et al. (2001)	Estudo retrospectivo de série de casos	07/1994 a 12/1999	Pacientes positivos para <i>M. tuberculosis</i>	NR	Satisfatória	Culturas de <i>M. tuberculosis</i>	630	100,0
Jasmer et al. (2002)	Estudo prospectivo de série de casos	01/1998 a 06/1999	Primeira cultura ou nova cultura > 30 dias depois de um resultado negativo ou cultura em paciente com > 90 dias de tratamento	NR	Satisfatória	Culturas de <i>M. tuberculosis</i>	988	4,5

Tabela 2 - Características metodológicas dos estudos incluídos na revisão sistemática (continuação)

Autores (ano)	Delineamento do Estudo	Período	Crítérios de Inclusão	Crítérios de Exclusão	Qualidade Metodológica	Tipo da amostra	n	%
Ramos et al. (1999)	Estudo retrospectivo de série de casos	05/1995 a 06/1995	NR	NR	Satisfatória	Lavado bronco-alveolar	23	25,3
						Escarro	23	25,3
						Líquido Pleural	12	13,2
						Urina	10	11,0
						Fezes	6	6,6
						Linfonodo	5	5,5
						Fluido de Ascite	5	5,5
						Lavagem Gástrica	4	4,4
						Líquido Sinovial	1	1,1
Aspirado Ouvido Médio	1	1,1						

Tabela 2 - Características metodológicas dos estudos incluídos na revisão sistemática (continuação)

Autores (ano)	Delineamento do Estudo	Período	Critérios de Inclusão	Critérios de Exclusão	Qualidade Metodológica	Tipo da amostra	n	%
						Biópsia Pulmonar	1	1,1
Ramos et al. (1999)						Biópsia Pleural	1	1,1
						Biópsia Hepática	1	1,1
Nivin et al. (1998)	Estudo retrospectivo de série de casos	10/1994 a 06/1995	Esfregaços negativos para BAAR e uma cultura positiva	NR	Satisfatória	Amostras extrapulmonares	16	20,0
						Amostras múltiplas	67	83,8

Tabela 2 - Características metodológicas dos estudos incluídos na revisão sistemática (continuação)

Autores (ano)	Delineamento do Estudo	Período	Crítérios de Inclusão	Crítérios de Exclusão	Qualidade Metodológica	Tipo da amostra	n	%
Poynten et al.(2002)	Estudo retrospectivo de série de casos	12/2000	Culturas positivas que foram tratadas no laboratório no mesmo dia	NR	Satisfatória	Culturas de <i>M. tuberculosis</i>	23	100,0
Ritacco et al.(2002)	Estudo retrospectivo de série de casos	1996 a 2001	NR	NR	Satisfatória	Culturas de <i>M. tuberculosis</i>	23	60,5
Ruddy et al.(2009)	Estudo retrospectivo de série de casos e estudo epidemiológico multicêntrico	06/1995 a 12/1997	NR		Boa	Culturas de <i>M. tuberculosis</i>	2.500	89,9

Tabela 2 - Características metodológicas dos estudos incluídos na revisão sistemática (continuação)

Autores (ano)	Delineamento do Estudo	Período	Critérios de Inclusão	Critérios de Exclusão	Qualidade Metodológica	Tipo da amostra	n	%
Frieden et al.(1996)	Estudo retrospectivo de série de casos	04/1991	Cultura positiva, amostra disponível para teste de sensibilidade a drogas e análises de RFLP	NR	Boa	Culturas de <i>M. tuberculosis</i>	441	100

n (quantidade da amostra); **%** (percentual da quantidade da amostra)

Fonte: A autora, 2016.

Na Tabela 3, são apresentados os desfechos expressos como medidas de frequência dos erros pré-analíticos, segundo o tipo de erro. Todos os estudos adotaram, como medida de frequência, a incidência, independentemente do desenho do estudo. Os erros analisados nos dez artigos foram de contaminação cruzada, sendo que um artigo também apresentou erro de amostra mal identificada. A variação observada nos artigos em relação à incidência de contaminação cruzada foi de 0,5% (Yan et al.,2005) a 65,9% (Ramos et al.,1999) e a incidência de amostra mal identificada no estudo de Jasmer et al. 2002 foi de 1%.

Tabela 3 - Tipo e frequência dos desfechos encontrados nos artigos incluídos na revisão sistemática

Autores	Tipo de Erro	N	Incidência (%)
1- Yan et al. (2005)	Contaminação durante o processamento inicial dos lotes	5	2,3
1	Contaminação cruzada presumível	1	0,5
1	Possível contaminação cruzada	4	1,9
1	Contaminação por outras culturas realizadas na mesma capela	3	1,4
2 - de Boer et al. (2002)	Falso-positivo por contaminação cruzada	213	2,4
3 - Breese et al. (2001)	Contaminação cruzada presumível	31	17,0
4 - Jasmer et al. (2002)	Contaminação cruzada confirmada	6	2,0
4	Amostra mal identificada	3	1,0
5 - Ramos et al. (1999)	Contaminação cruzada	60	65,9
6 - Nivin et al. (1998)	Contaminação cruzada global	45	56,3
6	Contaminação cruzada confirmada	35	43,8
7 - Poynten et al. (2002)	Contaminação cruzada	10	43,4

Tabela 3 - Tipo e frequência dos desfechos encontrados nos artigos incluídos na revisão sistemática (continuação)

Autores	Tipo de Erro	n	Incidência (%)
8 - Ritacco et al.(2002)	Contaminação cruzada	38	38
9 - Ruddy et al.(2009)	Contaminação cruzada presumível	11	0,54
9	Contaminação cruzada presumível e possível	19	0,93
10-Frieden et al.(1996)	Contaminação cruzada	12	2,7

n (amostra) ; % (percentual de incidência)

Fonte: A autora, 2016.

4 DISCUSSÃO

A fase pré-analítica é um passo essencial para Medicina Laboratorial, considerada de grande relevância, o que impacta na atenção voltada na literatura para os erros pré-analíticos. Eles são estudados em algumas revisões narrativas tais como por Bonini (2002), Plebani (2009), Guimarães (2011) e Costa e Moreli (2012), sempre em relação aos erros pré-analíticos dos exames de análises clínicas. Contudo o mesmo problema não é estudado com o mesmo afinco em relação aos erros pré-analíticos em microbiologia. Por quê? Será que não existe erro pré-analítico para esse tipo de exame? Será que eles são os mesmos dos outros exames? Será que não há nenhuma especificidade?

O ideal é que ocorra um bom procedimento da fase pré-analítica também no Laboratório de Microbiologia, já que é sabida a grande problemática relacionada às bactérias multirresistentes, à contaminação cruzada e ao uso ou administração inadequada dos antibióticos, que em parte das vezes não são necessários.

A única questão abordada pela literatura em relação aos erros pré-analíticos em microbiologia parece ser a contaminação cruzada, com enfoque quase que exclusivo para este problema em relação às culturas de *M. tuberculosis*. Ou seja, ainda existe um grande vazio científico em relação à produção de evidências científicas sobre este tema.

Ao longo deste estudo procurou-se sintetizar, de modo sistemático e didático, o conhecimento disponível sobre os erros pré-analíticos em microbiologia na literatura científica desde 1990 até 2014. É interessante o fato de que não houve novas publicações sobre o tema de 2010 até 2014, seja sobre contaminação cruzada ou qualquer erro pré-analítico na microbiologia. Contudo, sabe-se que ainda é inexistente um procedimento padrão na fase pré-analítica no laboratório de microbiologia, aumentando a vulnerabilidade desta fase. Em suma, a percepção é de que os problemas na fase pré-analítica, embora sejam considerados altamente relevantes, são sub-representados na pesquisa atual em medicina laboratorial.

Uma evidência neste estudo que merece destaque é a percepção de que o erro pré-analítico em muitos casos ocorre em uma fase ainda sem denominação, a qual recebe o título neste estudo de fase de “fronteira”, ou seja, um erro que ocorre na transição entre a fase pré-analítica e analítica. Por exemplo, a solução utilizada para a lavagem do aparelho de automação pode estar contaminada, ou também pode ser que a solução utilizada na limpeza

do aparelho não esteriliza por completo, permanecendo nos ductos deste aparelho as bactérias resistentes. Este tipo de erro não se classifica classicamente como pré-analítico na literatura, mas definitivamente não está associado aos procedimentos analíticos propriamente ditos que são necessários para a realização do diagnóstico.

Os Laboratórios de Microbiologia devem garantir que as metodologias apropriadas estejam implementadas para evitar a contaminação cruzada das amostras. Os médicos precisam interpretar criticamente quaisquer resultados laboratoriais positivos, especialmente em uma situação clínica improvável. Qualquer combinação de falta de pessoal, inexperiência ou avarias no protocolo de adesão pode aumentar o potencial erro e de contaminação cruzada. Vários estudos têm atribuído a contaminação cruzada a várias fontes no laboratório de microbiologia, incluindo: (a) defeitos nos sistemas de escape de cabines de segurança biológica, (b) processamento em lote de grandes números de amostras (c) contaminação de pipetas, tampas ou reagentes e (d) rotulagem inadequada de espécimes. Alguns erros podem ocorrer na coleta pré-laboratorial do espécime, tais como utilizando um broncoscópio não-estéril. Assim, a capacidade para detectar a contaminação cruzada é prejudicada pelo fato de que as culturas podem tornar-se positivo em dias diferentes. Algumas recomendações para minimizar a contaminação cruzada nos laboratórios são: (a) aumento da formação e experiência para o pessoal de laboratório nos procedimentos laboratoriais (b) normalização e padronização, (c) a consideração de referência de isolados a outros laboratórios se os números de amostras para cultura de *M. tuberculosis* são inferiores, (d) acompanhamento prospectivo de taxas de positividade e (e) o estabelecimento de um limite que, quando excedido, irá desencadear uma investigação (Poynten, 2002).

Não se pode minimizar o quanto a contaminação cruzada no laboratório de micobacteriologia é um problema grave. Além disso, é possível que a contaminação pode ser relativamente comum, mas raramente reconhecida. A taxa notificada de culturas falso-positivas varia consideravelmente. A taxa pode ser muito mais elevada quando nenhuma informação de impressão digital de DNA está disponível mas o paciente não satisfaz a definição clínica de TB (Nivin, 1998).

A revisão da literatura aqui apresentada revelou uma grande variação nas taxas relatadas de contaminação cruzada, variando de (0,5% a 65,9%). Entretanto, é importante levantar algumas limitações deste estudo. Houve viés de idioma, visto que 12 artigos foram excluídos exclusivamente por terem sido publicados em idiomas que não o inglês ou línguas neolatinas. Por outro lado, como esta é uma revisão sistemática exploratória, os resultados

produziram um levantamento somente das estatísticas descritivas de incidência dos erros pré-analíticos em microbiologia, sendo que o viés de idioma é especialmente problemático para a avaliação de ensaios clínicos e estudos analíticos observacionais (Wright et al., 2007).

Outra limitação diz respeito à pergunta de pesquisa propriamente dita. Dado que a intenção desta revisão era obter parâmetros de frequência dos erros pré-analíticos em microbiologia, ao final os resultados foram heterogêneos e insuficientes para permitir a realização de uma meta-análise. Para isso, seria necessário incluir na pergunta de pesquisa uma investigação sobre os fatores de risco para a ocorrência de erro laboratorial que, embora sejam citados nas seções de introdução e discussão dos artigos incluídos, não são analisados nos dados da pesquisa primária.

Vários fatores contribuem para a contaminação cruzada no laboratório, que vão desde simples etiquetamento incorreto de espécimes até protocolos laboratoriais que não estão adaptados para um eventual trabalhador canhoto. É importante que se identifiquem casos de contaminação cruzada rapidamente, para que os pacientes não recebam medicamentos desnecessários, com todas as possibilidades de eventos adversos. Além disso, enquanto um diagnóstico incorreto de tuberculose está sendo mantido, o real diagnóstico para este paciente pode não ser feito. Isso também pode ter resultado adverso significativo para o paciente se as cepas diferem em seus resultados de teste de sensibilidade aos antibióticos. Outro problema frequentemente citado é a contaminação dos tubos de distribuição comuns ou contentores para aditivos. Embora boas práticas de laboratório possam minimizar o risco, a contaminação cruzada continua a ser uma possibilidade em qualquer serviço, e manter os níveis de suspeição é importante para permitir a detecção rápida (Ruddy, 2002).

Em síntese, todos os artigos incluídos nesta revisão recomendam o desenvolvimento de procedimento operacional padrão (POP) para reduzir a contaminação cruzada e outros tipos de erros pré-analíticos em laboratórios de microbiologia, mas a realidade nacional e internacional parece estar longe do ideal. É preciso que a medicina laboratorial do presente e do futuro volte a dar ênfase para essa questão que aparenta ter sido abandonada desde o início desta década, evitando-se assim a manutenção de um ambiente de insegurança e incertezas sobre os erros pré-analíticos no setor da microbiologia. Algumas medidas podem ser propostas para a melhoria deste quadro, tais como:

- 1) Capacitação dos profissionais da medicina laboratorial;
- 2) Distribuição de informativos de acordo com o tipo de exame microbiológico, fornecido pelo laboratório;

- 3) Garantia na entrega da amostra de que o paciente seguiu devidamente as recomendações do informativo;
- 4) Verificação da rotulagem da amostra, que deve ser realizada na frente do paciente;
- 5) Garantia da validade e esterilidade das soluções utilizadas nos aparelhos automatizados na microbiologia;
- 6) Elaboração de um sistema de rodízio entre os técnicos, para que estes não fiquem muito tempo executando a mesma técnica;
- 7) Elaboração de uma central de atendimento telefônico para os pacientes tirarem dúvidas sobre os procedimentos da fase pré-analítica sob sua responsabilidade;
- 8) Produção de material educacional com instruções para o procedimento de coleta de acordo com o exame microbiológico, no qual o paciente tivesse acesso na mídia eletrônica.
- 9) Supervisão externa para o controle da qualidade.

CONCLUSÃO

Este estudo contribui para o campo da Medicina Laboratorial demonstrando o panorama atual dos erros pré-analíticos em microbiologia e constata a necessidade nacional e internacional de um modelo eficaz e atuante para minimizar os erros pré-analíticos. Diante deste cenário é urgente que encontre soluções em nossa sociedade para um problema com impactos sociais, de saúde pública e de elevado custo para a economia de nosso país com gastos que poderiam ser evitados.

É de grande relevância a elaboração de um protocolo padrão para os procedimentos pré-analíticos para setor de microbiologia. Visto que a literatura científica tem apontado quase que exclusivamente para a contaminação cruzada como erro em microbiologia, na prática laboratorial percebe-se a existência de vários fatores que contribuem para esses erros.

A relação entre paciente e médico é o marco diferenciador para uma boa fase pré-analítica, pois ambos precisam construir uma relação de confiança, dado que o médico é o detentor das informações adequadas a serem transmitidas para o seu paciente e este de passar com veracidade o que sente ao seu médico. As informações médicas deveriam ser padronizadas de acordo com o exame microbiológico.

Assim, este estudo recomenda uma atenção especializada em todo processo dos exames laboratoriais em microbiologia com destaque à fase pré-analítica, devido ao elevado índice de erros. Cada exame tem a sua especificidade que deve ser levada em consideração; assim, espera-se aprimorar a qualidade da atenção laboratorial em todo o seu processo de produção, com foco em minimizar os erros e tendo como horizonte a recuperação da saúde dos pacientes.

REFERÊNCIAS

- Assis, N.C.S.; Lopes, M.L.; Cardoso, N.C.; Costa, M.M.; Sousa, C.O.; Lima K.V.B. Diagnóstico molecular da tuberculose pulmonar. *J. Bras. Patol. Med. Lab.*, 43(1): 1-7, 2007.
- Astion, M.L.; Shojania, K.G.; Hamill, T.R; Kim, S.; Ng, V.L. Classifying Laboratory Incident Reports to Identify Problems That Jeopardize Patient Safety. *Am J Clin Pathol.*, 120:18-26, 2003.
- Arora, D.R. Quality assurance in microbiology. *Indian Journal of Medical Microbiology.*, 22 (2): 81 - 86, 2004.
- Costa, V.G; Moreli, L.M. Principais parâmetros biológicos avaliados em erros na fase pré-analítica de laboratórios clínicos: revisão sistemática. *J.Bras Patol Méd Lab.*, 48(3): 163-8, 2012.
- Bonini, P.; Plebani, M.; Ceriotti, F.; Rubboli, F. Errors in laboratory medicine. *Clin.Chem.*, 48(5):691-8, 2002.
- Borman, A.M.; Szekely, A.; Palmer, M.D.; Johnson, E.M. Assessment of Accuracy of Identification of Pathogenic Yeasts in Microbiolog Laboratories in the United Kingdom. *Journal of Clinical Microbiology.*, 50 (8): 2639–2644, 2012.
- Breese, P.E.; Burman, W.J.; Hildred, M.; Stone, B.; Michael, L.W.; Yang, Z.; Cave, M.D. The Effect of Changes in Laboratory Practices on the Rate of False-Positive Cultures for *Mycobacterium tuberculosis*. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, (125)1213–1216, 2001.
- Campana, G.A.; Oplustil, C.P.; Faro, L.P. Tendência em Medicina Laboratorial. *J. Bras. Patol. Med.*, 7(4): 399-408, 2011.
- Campelo, C.L.; Araújo, K.A.; Santos, C.D.; Menezes, E.A.; Cunha, F.A. Evaluation of the resistance antituberculosis drug in the State of Ceará in the period of 200-2002. *Revista Brasileira Análises Clínicas.*, 37(1): 15-18, 2005.
- Chawla, R.; Goswami, B.; Singh, B.; Chawla, A.; Tech, B.; Gupta, V.K.; Mallika, V. *Evaluating Laboratory Performance With Quality Indicators*. 2010.
- de Boer, A.S.; Blommerde, B.; De Haas, P.E.W.; Sebek, M.M.G.G.; Weezenbeek, K.S.B.; Lambregts-van, DessensM.; Soolingen D.van. False-Positive *Mycobacterium tuberculosis* Cultures in 44 Laboratories in The Netherlands (1993 to 2000): Incidence, Risk Factors, and Consequence. *Journal of Clinical Microbiology.*, 40 (11): 4004–4009 , 2002.
- Diekema, D.J; Lee, K.; Raney, P.; Herwaldt, L.A.; Doern, G.V.; Tenover, F.C. Accuracy and Appropriateness of Antimicrobial Susceptibility Test Reporting for Bacteria Isolated from Blood Cultures. *Journal of Clinical Microbiology.*, 42(5): 2258–2260, 2004.

Duggal, S.; Gaiind, R.; Tandon, N.; Manorama, Deb. M.; Chugh, T.D. Comparison of an Automated System with Conventional Identification and Antimicrobial Susceptibility Testing. International Scholarly Research Network., 1 - 4 , 2012.

Frieden, T.R.; Woodley, C.L.; Crawford, J.T.; Lew, D.; Dooley, S.M. The molecular epidemiology of tuberculosis in New York City: the importance of nosocomial transmission and laboratory error. *Tubercle and Lung Disease.*, 77: 407-413, 1996.

Goodyear, N.; Ulness, B.K.; Prentice, J.L.; Cookson, B.T.; Limaye, A.P. Systematic Assessment of Culture Review as a Tool to Assess Errors in the Clinical Microbiology Laboratory. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 132:1792–1795, 2008.

Guimarães, A.C.; Wolfart, M.; Brisolara, M.L.L.; Dani, C. O laboratório clínico e os erros pré-analíticos. *Rev. HCPA.*, 31(1):66-72, 2011.

Guder, W.G.; Narayanan, S.; Wisser, H.; Zawta, B. Samples: From the patient to the laboratory. The impact of preanalytical variables on the quality of laboratory results. 2.ed. Germany, 2001.

Haag, H.; Locher, F.; Nolte, O. Molecular diagnosis of microbial aetiologies using SepsiTest™ in the daily routine of a diagnostic laboratory. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 76 : 413–418, 2013.

Hawkins R. Managing the Pre- and Post-analytical Phases of the Total Testing Process. *Ann. Lab. Med.*, 32:5-16, 2012.

Howanitz, P.J. Errors in Laboratory Medicine Practical Lessons to Improve Patient Safety. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 129: 1252-1261, 2005.

Jasmer, R.M.; Roemer, M.; Hamilton, J.; Bunter, J.; Braden, C.R.; Shinnick, T.M.; Desmond, E.P. A Prospective, Multicenter Study of Laboratory Cross-Contamination of *Mycobacterium tuberculosis* Cultures. *Emerging Infectious Diseases*, 8 (11): 1260-1263, 2002.

Levy, S.B.; Marshall B. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. *Nature Medicine Supplement.*, 10(12): 122-129, 2004.

Lippi, G.; Becan-McBride K.; Behúlová, D.; Bowen, R.A.; Church. S.; Delanghe, J.; Grankvist, K.; Kitchen, S.; Nybo, M.; Nauck, M.; Nikolac, N.; Palicka, V.; Plebani, M.; Sandberg, S.; Simundic, A.M. Preanalytical quality improvement: in quality we trust. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 51(1): 229–241, 2012.

Campel, A. R. L.; Silveira, G.; Cunha, I. H.; Laguardia, J.; Albuquerque, M.F.M.; Oliveira, N.A.; Maia, R.; Souza, W.V. Manual técnico para o controle da tuberculose: Cadernos de atenção básica. 6.ed. Brasília: rev. e ampli.: Ministério da Saúde, 2002.

Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília (DF); 2011. Disponível em: http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/TB/mat_tec/manuais/MS11_Manual_Recom.pdf. Acesso em: 18 dez. 2015.

Nivin, B.; Fugiwara, P.I.; Hannifin, J. Tuberculosis: An Epidemiological and Laboratory Investigation. *Laboratory Cross-Contamination* 19 (7) 500-5003, 1998.

Plebani, M. Exploring the iceberg of errors in laboratory medicine. *Clin. Chim. Acta.*, 404(1):16-23, 2009.

Poynten, M.; Andresen, D.N.; Gottlieb, T. Laboratory cross-contamination of *Mycobacterium tuberculosis*: an investigation and analysis of causes and consequences. *Internal Medicine Journal*, 32: 512–519, 2002.

Ramos, M.C.; Soini, H.; Roscanni, G.C.; Jaques, M.; Villares, M.C.; Musser, J.M. Extensive Cross-Contamination of Specimens with *Mycobacterium tuberculosis* in a Reference Laboratory. *Journal of Clinical Microbiology*, 37 (4): 916–919, 1999.

Ritacco, V.; Lopez, B.; Paul, R.; Reniero, A.; Di Ionardo, M.; Casimir, L.; Togner, A.; Kaufman, S.; Barrera, L. Falsos cultivos positivos por contaminación cruzada em laboratórios de tuberculosis. *Revista Argentina de Microbiología*, 34: 163-166, 2002.

Ruddy, M.; McHugh, T.D.; Dale, J.W.; Banerjee, D.; Maguire, H.; Wilson, P.; Drobniewski, F.; Butcher, P.; Gillespie, S.H. Estimation of the Rate of Unrecognized Cross-Contamination with *Mycobacterium tuberculosis* in London Microbiology Laboratories. *Journal of Clinical Microbiology*, 40 (11) : 4100–4104, 2002.

Seadi, C.F.; Oravec, R.; Poser, B.V.; Cantarelli, V.V.; Rossetti, M.L. Diagnóstico laboratorial da infecção pela *Chlamydia trachomatis*: vantagens e desvantagens das técnicas. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 38 (2): 125-133, 2002.

Speers, D.J. Clinical Applications of Molecular Biology for Infectious Diseases. *Rev. Clin. Biochem.*, 27(1): 39–51, 2006.

Silva, E.D.; Souza, A.S. Introdução ao estudo da Microbiologia: teoria e prática. Brasília ed. IFB, 2013.

Soderberg, J.; Brulin, C.; GranKvist, K.; Wallin, O. Preanalytical errors in primary health care: a questionnaire study of information search procedures, test request management and test tube labelling. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 479(2):195-201, 2009.

Tortora, G.T.; Funke, B.R.; Case, C.L. *Microbiologia*. Ed. Artmed, 10ª edição, 2012.

Von Elm, E.; Altman, D.G.; Egger, M.; Pocock, S.J.; Gotsche, P.C.; Vandenbroucke, J.P. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for Reporting Observational Studies. *PLoS Medicine*. 4(10): 296, 2007.

Westgarg, J.O.; Darcy, T. The truth about quality: medical usefulness and analytical reliability of laboratory tests. *Clin. Chim. Acta.* 346(1):3-11,2004.

Wians, F.H.; Jr. Clinical Laboratory Tests: Which, Why, and What Do The Results Mean? *Lab.Medicine.* 40 (2):105-113, 2009.

Wong, W.C.W.; Cheung, C.S.K.; Hart, G.J. Development of a quality assessment tool for systematic reviews of observational studies (QATSO) of HIV prevalence in men having sex with men and associated risk behaviours. *Emerg Themes Epidemiol.* 5:23, 2008.

Wright, R.W.; Brand, R.A.; Dunn, W.; Spindler, K.P. How to Write a Systematic Review.MD *Clinical Orthopaedics and Related Research.* 455:23-9, 2007.

Yan, J.J.; Jou, R.; Ko, W.C.; Wu, J.J.; Yang, M.L.; Chen, H.M. The use of variable-number tandem-repeat mycobacterial interspersed repetitive unit typing to identify laboratory cross-contamination with *Mycobacterium tuberculosis* *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease.* (52): 21–28, 2005.

ANEXO A - Ficha de registro de dados da revisão sistemática**ALTERAÇÕES PRÉ-ANALÍTICAS NAS INVESTIGAÇÕES LABORATORIAIS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Revisor: _____
Código do artigo: _____

PARECER
1. Incluído () 2. Excluído ()

Ficha de Extração de Dados por Artigo**1. Dados da publicação****1.1. Título do artigo**

1.2. Autores

1.3. Referência completa

1.3.1. Nome do periódico

1.3.2. Ano do periódico |__|__|__|__|

1.3.3. Volume do periódico |__|__|__|__|

1.3.4. Número do periódico |__|__|__|__|

1.3.5. Página inicial do artigo |__|__|__|__|__|

1.3.6. Página final do artigo |__|__|__|__|

1.4. Forma de recuperação

1.4.1. Busca eletrônica/bases de periódicos

1.4.2. Busca eletrônica/literatura cinza

1.4.3. Referência cruzada

1.4.4. Contato com autor(es)

2. Delineamento do estudo 1. Estudo de caso 2. Série de casos

3. Coorte 4. Caso-controle

5. Inquérito 6. Ensaio clínico

7. Outros Neste caso, especificar: _____

3. Local de realização do estudo

4. Participantes

4.1. Critérios de inclusão

4.2. Critérios de exclusão

4.3. Tamanho da amostra

4.3.1. Número de indivíduos

6. Desfechos

Tipos de erros laboratoriais relatados	N	Medida de frequência	
		Tipo	Valor

7. Fatores associados aos desfechos:

Desfecho: _____

Fatores associados ao desfecho	N	Medida de associação ou análise estatística	
		Tipo	Valor

Desfecho: _____

Fatores associados ao desfecho	N	Medida de associação ou análise estatística	
		Tipo	Valor

8. Avaliação da qualidade (Escore de QATSO)

8.1. 0-33% (Ruim) |__|

8.2. 33-66% (Satisfatória) |__|

8.3. 67-100% (Boa) |__|

9. Referências cruzadas

9.1. _____

9.2. _____

9.3. _____

9.4. _____

9.5. _____

9.6. _____

9.7. _____

9.8. _____

9.9. _____

9.10. _____

10. Decisão dos revisores:

10.1. Artigo incluído?

10.2. Artigo incluído pelo terceiro revisor?

1. Sim |__| 2. Não |__|

1. Sim |__| 2. Não |__|

ANEXO B - Escore QATSO original

Quality assessment checklist for observational studies (QATSO Score) concerning HIV prevalence/ risk behaviours among MSM

1. Was the sampling method representative of the population intended to the study?
 - A. Non-probability sampling (including: purposive, quota ,
convenience and snowball sampling) 0
 - B. Probability sampling (including: simple random, systematic,
stratified, cluster, two-stage and multi-stage sampling) 1

2. Was the measurement of HIV objective (if the article is focusing only on risk behaviour among MSM, please select “Not applicable” for this question)?
 - A. By questionnaires (Self-reported) 0
 - B. By clinical records or lab tests 1
 - C. Not applicable NA

3. Did the study report any response rate? (If the reported response rate is below 60%, the question should be answered “No”.)
 - A. No 0
 - B. Yes 1

4. Did the investigator(s) control for confounding factors (e.g. stratification/ matching/ restriction/ adjustment) when analyzing the associations (if the study contains purely descriptive results, no association and prediction tests were conducted in the test, please select “Not applicable”)?
 - A. No 0
 - B. Yes 1
 - C. Not applicable NA

5. Was privacy or sensitivity of the nature of HIV considered when the survey was conducted eg if conducted in a non-MSM or general clinic setting?

A. No

0

B. Yes

1

Scoring method: Total score divided by total number of all applicable items

Grading of the QATSO score:

0% -33%	33%- 66%	67% -100%
Bad	Satisfactory	Good

ANEXO C - Escala de QATSO adaptado

Lista de avaliação da qualidade para estudos observacionais (Escore QATSO) para medidas de frequência de erros pré-analíticos em testes laboratoriais

1. O procedimento amostral foi representativo da população de referência do estudo?
 - A. Amostragem não probabilística (inclui amostragem: intencional, por cotas, de conveniência e “em bola de neve”)
 - B. Amostragem probabilística (inclui amostragem: aleatória simples, sistemática, estratificada, por conglomerados, em dois estágios e em múltiplos estágios)

2. A medida do erro pré-analítico do teste laboratorial foi objetiva? (Se o artigo tem foco apenas nos fatores associados a tais erros, por favor assinale “Não se aplica” para esta questão.)
 - A. Por questionários (Autorreferida)
 - B. Por registros clínicos ou testes laboratoriais
 - C. Não se aplica

3. O estudo relatou alguma taxa de resposta? (Se a taxa de resposta relatada está abaixo de 60%, a questão deve ser respondida como “Não”.)
 - A. Não
 - B. Sim

4. Os investigadores controlaram os fatores de confusão (p. ex. estratificação/ pareamento/ restrição/ ajuste) na análise da associação? (Se o estudo contém apenas resultados descritivos, e nenhum teste de associação e predição foi conduzido no teste, selecione, por favor, “Não se aplica”.)
 - A. Não
 - B. Sim
 - C. Não se aplica

5. A privacidade ou sensibilidade da natureza do erro pré-laboratorial considerada quando o inquérito foi conduzido, p. ex. se conduzido em um serviço de saúde geral?

A. Não

0

B. Sim

1

Método do escore: Escore total dividido pelo número total de todos os itens aplicáveis

Graduação do escore QATSO:

0%0 -33%	33%- 66%	67% -100%
Ruim	Satisfatória	Boa