

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS**

**TESE**

**IMPACTO DO TESTE XPERT MTB/RIF ULTRA NO DIAGNÓSTICO DA**  
**TUBERCULOSE**

Giovana Rodrigues Pereira

Porto Alegre, maio de 2021

Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Faculdade de Medicina  
Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas

**Impacto do Teste XPERT MTB/RIF ULTRA no Diagnóstico da Tuberculose**

Giovana Rodrigues Pereira

Tese apresentada como requisito parcial  
para obtenção do título de Doutorado em  
Ciências Pneumológicas, à Universidade  
Federal do Rio Grande do Sul, Programa de  
Pós-graduação em Ciências Pneumológicas

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Denise Rossato Silva

Porto Alegre, abril de 2021

## Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

### CIP - Catalogação na Publicação

PEREIRA, GIOVANA RODRIGUES  
IMPACTO DO TESTE XPERT MTB/RIF ULTRA NO DIAGNÓSTICO  
DA TUBERCULOSE / GIOVANA RODRIGUES PEREIRA. -- 2021.  
49 f.  
Orientador: DENISE ROSSATO SIILVA.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio  
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de  
Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre,  
BR-RS, 2021.

1. TUBERCULOSE. 2. DIAGNÓSTICO MOLECULAR. 3. GENE  
XPERT MTB/RIF ULTRA. I. SIILVA, DENISE ROSSATO,  
orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

## **DEDICATÓRIA**

Dedico esse trabalho primeiramente a Deus, pela força e luz em meu caminho, e ao meu Amor, pela paciência e companheirismo essenciais em minha Vida.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a minha Família e Amigos que de forma especial e carinhosa me deram força e coragem, me apoiando nos momentos difíceis. À minha Orientadora Prof.<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Denise Rossato Silva pelo incentivo e paciência durante essa caminhada. À Secretária de Saúde de Alvorada Neusa Bersagui Abruzzi pelo apoio, e aos colegas do Laboratório Municipal e Setor de Tisiologia pelo companheirismo.

## SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas e Siglas.....	7
Lista de Quadros. ....	8
Resumo.....	9
1. Introdução .....	11
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	12
<b>2.1</b> A Tuberculose e seu agente etiológico .....	12
<b>3. EPIDEMIOLOGIA</b> .....	13
<b>3.1</b> Epidemiologia no Mundo.....	13
<b>3.2</b> Epidemiologia no Brasil.....	13
<b>3.3</b> Epidemiologia no Rio Grande do Sul e Porto Alegre .....	14
<b>3.4</b> Epidemiologia no Município de Alvorada.....	15
<b>4. PATOGÊNESE</b> .....	15
<b>5. DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE</b> .....	17
<b>5.1</b> Sinais e Sintomas .....	17
<b>5.2</b> Diagnóstico Radiológico.....	18
<b>5.3</b> Diagnóstico Microbiológico .....	19
<b>5.3.1</b> Baciloscopia de Escarro .....	19
<b>5.3.2</b> Cultura para Micobactérias .....	20
<b>6. DIAGNÓSTICO MOLECULAR</b> .....	21
<b>6.1</b> Gene @Xpert MTB/RIF .....	21
<b>6.2</b> Gene @Xpert MTB/RIF Ultra.....	23
<b>7. JUSTIFICATIVA</b> .....	25
<b>8. OBJETIVOS</b> .....	26
<b>8.1</b> Objetivo Geral.....	26
<b>8.2</b> Objetivos Específicos.....	26
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	27
<b>10. ARTIGO CIENTÍFICO</b> .....	32
<b>11. CONCLUSÕES</b> .....	48
<b>12. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	49

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

**BAAR** - Bacilo Álcool-Ácido Resistente

**BK** - Bacilo de Koch

**CMTB** – Complexo *Mycobacterium tuberculosis*

**DNA** - Ácido Desoxirribonucleico

**HIV** - Vírus da imunodeficiência adquirida

**MNT** - Micobactérias não tuberculosas

**OMS** - Organização Mundial da Saúde

**PCR** - Polimerase Chain Reaction

**PNCT** - Plano Nacional de Combate a Tuberculose

**PVHIV** – População vivendo com HIV

**RIF** - Rifampicina

**RS** - Rio Grande do Sul

**TB** - Tuberculose

**TPBN** - Tuberculose Pulmonar com Baciloscopia Negativa

**TSA** - Teste de Sensibilidade às drogas Antimicrobianas

**UF** - Unidade da Federação

**UFC/ml** - Unidade Formadora de Colônia por mililitro

## LISTA DE QUADROS

**Quadro 1.** Sensibilidade e Especificidade para o teste Xpert MTB/RIF agrupados segundo diagnóstico bacteriológico (baciloscopia e cultura) e clínico



## RESUMO

**Introdução:** Desde 2018, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendou o uso do Xpert MTB / RIF Ultra para o diagnóstico de TB pulmonar e extrapulmonar e sugeriu que o Xpert Ultra fosse testado em várias populações, com diferentes contextos geográficos e epidemiológicos. **Métodos:** Estudo transversal com coleta prospectiva de dados. Pacientes ambulatoriais com idade > 18 anos com sintomas respiratórios sugestivos de TB pulmonar foram convidados a participar. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos do teste foram calculados e comparados com o tradicional Xpert MTB / RIF. **Resultados:** No período do estudo, 180 pacientes foram incluídos na análise. O teste Xpert MTB / RIF Ultra foi positivo em 33 pacientes (18,3%) e a resistência RIF foi detectada em 1 (3,1%) paciente. Considerando a cultura como o padrão ouro, a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo de Xpert MTB / RIF Ultra foram 100,0% (IC 95% 85,2–100,0), 93,6% (IC 95% 88,6–96,9), 69,7 % (IC de 95% 55,8–80,7) e 100,0% (IC de 95% 87,2–100,0), respectivamente. A área sob a curva ROC foi de 0,97 para o teste Xpert MTB / RIF Ultra (IC de 95% 0,93 a 0,99;  $p < 0,0001$ ). Não houve diferença estatisticamente significativa entre as sensibilidades e especificidades do Xpert MTB / RIF e do Xpert MTB / RIF Ultra ( $p > 0,05$ ). **Conclusões:** Este é o primeiro estudo no Brasil a avaliar a acurácia do Xpert MTB / RIF Ultra em indivíduos com presunção de TB pulmonar. O teste apresentou excelente sensibilidade e alta especificidade, demonstrando ser uma ferramenta útil para o diagnóstico de TB pulmonar.

**Palavras-chave:** Diagnóstico da tuberculose, Xpert MTB/RIF, Xpert MTB/RIF Ultra, Tuberculose pulmonar com esfregaço negativo.

## ABSTRACT

**Introduction:** Since 2018, World Health Organization (WHO) recommended the Xpert MTB/RIF Ultra use for pulmonary and extrapulmonary TB diagnosis, and suggested that Xpert Ultra should be tested in various populations, with different geographical and epidemiological settings. **Methods:** Cross-sectional study with prospective data collection. Outpatients aged >18 years with respiratory symptoms suggestive of pulmonary TB were invited to participate. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of the test were calculated and compared with the traditional Xpert MTB/RIF. **Results:** During the study period, 180 patients met the inclusion and were included in the analysis. Xpert MTB/ RIF Ultra test was positive in 33 patients (18.3%), and RIF resistance was detected in 1 (3.1%) patient. Considering culture as the gold standard, the sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value of Xpert MTB/RIF Ultra were 100.0% (95% CI 85.2–100.0), 93.6% (95% CI 88.6–96.9), 69.7% (95% CI 55.8–80.7), and 100.0% (95% CI 87.2–100.0) , respectively. The area under the ROC curve was 0.97 for the Xpert MTB/RIF Ultra test (95% CI 0.93 to 0.99;  $p < 0.0001$ ). There was no difference statistically significant between sensitivities and specificities of Xpert MTB/RIF and Xpert MTB/RIF Ultra ( $p > 0.05$ ). **Conclusions:** This is the first study in Brazil to evaluate the accuracy of Xpert MTB/RIF Ultra in individuals with presumptive pulmonary TB. The test showed an excellent sensitivity and a high specificity, demonstrating that it is a useful tool for pulmonary TB diagnosis.

**Keywords:** Tuberculosis Diagnosis, Xpert MTB/RIF, Xpert MTB/RIF Ultra, Smear negative, pulmonary tuberculosis.

## 1. INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é um importante problema de saúde pública mundial, particularmente em países de baixa e média renda estimando-se que cerca de um quarto da população mundial esteja infectada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis*. O Brasil ocupa a 20ª posição dos 30 países com maior carga de tuberculose que juntos acumulam quase 90% de casos mundiais todos os anos e a 19ª posição dos países com alta carga de coinfeção por tuberculose e o vírus da imunodeficiência humana (TB/HIV). Em 2020 a Pandemia por COVID-19 substituiu a TB como a principal causa de morte por um único agente infeccioso [1].

O ensaio Xpert MTB / RIF foi introduzido para o diagnóstico de TB e resistência à rifampicina em 2010 e tem sido uma ferramenta útil para o diagnóstico precoce de TB pulmonar. No entanto, sua sensibilidade é limitada em pacientes com doença paucibacilar, como doença pediátrica, associada ao HIV e extrapulmonar. Por este motivo, o Xpert MTB / RIF Ultra de última geração foi lançado em 2017 para superar essa limitação [1,37].

Desde 2018, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendou o uso do Xpert MTB / RIF Ultra para o diagnóstico de TB pulmonar e extrapulmonar. Além disso, a OMS também sugeriu que o Xpert Ultra deveria ser testado em várias populações, com diferentes configurações geográficas e epidemiológicas [1].

Portanto, o objetivo do presente estudo foi avaliar o desempenho do Xpert MTB / RIF Ultra no diagnóstico de TB pulmonar em um ambulatório de um município com alta incidência de TB no Brasil.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 A Tuberculose e seu agente etiológico

A TB é uma doença transmissível que constitui uma importante causa de morbidade sendo uma das dez principais causas de morte no mundo e a principal causa de morte por um único agente infeccioso até antes da pandemia causada pelo novo coronavírus (acima do HIV/AIDS) [1].

Tem como agente etiológico o *M. tuberculosis* também denominado Bacilo de Koch que se espalha quando pessoas infectadas liberam os bacilos no ambiente ao tossir, espirrar ou falar. Geralmente afeta os pulmões (tuberculose pulmonar), mas também pode afetar outros órgãos (tuberculose extrapulmonar). A principal porta de entrada no organismo são as vias aéreas, e ao chegar aos alvéolos pulmonares é fagocitado por macrófagos, o que desencadeia um processo inflamatório, pois se multiplica no interior dos macrófagos e determina a evolução da doença [1].

Qualquer pessoa pode ser acometida pela TB em qualquer lugar, mas a maioria das pessoas com a doença são adultos e a prevalência é maior entre os homens do que entre as mulheres. Os 30 países com maior carga de TB acumulam em torno de 90% dos casos mundiais todos os anos. A TB é uma condição típica de pobreza; pessoas com TB frequentemente sofrem por problemas econômicos, vulnerabilidade, marginalização, estigma e discriminação. Em torno de 85% das pessoas que desenvolvem a doença podem ser tratadas com sucesso por um tempo terapêutico no mínimo de seis meses. O tratamento tem o benefício adicional de reduzir a transmissão da infecção para outras pessoas. A partir do ano 2000 o tratamento da TB evitou mais de 60 milhões de mortes. Contudo, por falta de cobertura universal de saúde, milhões de pessoas são privadas de diagnóstico e cuidados. Para reduzir o número de casos anuais da doença torna-se necessária a adoção de medidas multissetoriais para enfrentar os determinantes da TB, como pobreza, desnutrição, infecção por HIV, tabagismo e diabetes [1].

### 3. EPIDEMIOLOGIA

#### 3.1 Epidemiologia no Mundo

A TB continua sendo uma das principais causas de morte por infecções no mundo, ceifando cerca de 4.000 vidas por dia. Em 2019 houve uma estimativa de 10,0 milhões de pessoas que adoeceram por TB com variação de 8-11 milhões, valores equivalentes a 130 casos por 100.000 habitantes [1].

Globalmente, a taxa de incidência de tuberculose está diminuindo, mas não rápido o suficiente para atingir a meta intermediária até 2020, que é definida em uma redução de 20% entre 2015 e 2020. A redução cumulativa entre 2015 e 2019 era de 9% (passou de 142 para 130 novos casos por 100.000 habitantes), com decréscimo de 2,3% entre 2018 e 2019 [1].

#### 3.2 Epidemiologia no Brasil

O Brasil integra a lista dos 30 países que concentram 90% de todos os casos de TB no mundo ocupando a 20ª posição como de alta carga da doença. Encontra-se em 19ª posição na mesma lista de países com alta carga de coinfeção TB/HIV. De 2009 a 2015, o coeficiente de incidência de tuberculose diminuiu 9,9% e aumentou 6,9% no triênio seguinte. Em 2018 foram registrados 75.717 casos novos de TB (36,2 casos para cada 100.000 habitantes). Quase a totalidade das UF apresentaram variação positiva quanto ao coeficiente da doença entre os anos de 2016 e 2018 [2].

Conforme a OMS, o país somou 96.000 novos casos em 2019, obtendo um coeficiente de incidência de 46 casos/100.000 habitantes, com tendência de aumento nos últimos três anos. Desse total, 11,4% teriam sido registrados na população vivendo com HIV (PVHIV), refletindo um coeficiente de incidência de coinfeção TB/HIV igual a 5,1 casos/ 100.000 habitantes. A OMS indica que ocorreram 6.700 óbitos em 2019 no país, correspondendo a um coeficiente de mortalidade igual a

3,17 óbitos/100.000 habitantes. Desse total, 26,9% teria ocorrido em pessoas coinfectadas com HIV [1].

Com relação à cobertura universal à saúde, dentre os países de alta carga, o Brasil é classificado no grupo de elevados níveis de cobertura de tratamento da doença. O Relatório Global da Tuberculose de 2020 indica que ainda permanecem desafios para aumentar a adesão ao tratamento e ampliar as proporções de cura da doença. Apesar do aumento da incidência da TB no país a partir de 2016, dentre os países de alta carga, Brasil, China e Rússia apresentaram os menores coeficientes de incidência por 100.000 habitantes: 46, 58 e 50, respectivamente [1].

### **3.3 Epidemiologia no Rio Grande do Sul e Porto Alegre**

Em 2019 o RS ficou na 7ª colocação dentre as demais UF com um coeficiente de incidência de TB acima da média nacional apresentando 39,5 casos novos/100.000 habitantes. Com relação a proporção de coinfecção TB-HIV por UF, no ano de 2019 o RS atingiu 13,9 % , um dos índices mais elevados do país. Neste ano foram notificados 5.224 casos novos de TB no RS, com 7529 casos no total [2].

Em 2018 o percentual de cura foi de 57,3% para um total de 1.923 casos e para abandono 12,89% correspondendo a 433 casos. A OMS preconiza que são necessários 85% de cura e 5% de abandono para a redução de incidência em um território. A região metropolitana de Porto Alegre é responsável pelo aumento considerável no número de casos novos (57,5%) de TB no RS. A capital é a quarta com maior número de casos novos de TB, com uma incidência de 92,4 casos/100.000 habitantes e uma taxa de coinfecção TB-HIV de 17,5% [2].

### 3.4 Epidemiologia no Município de Alvorada

Alvorada, município que faz parte da região metropolitana de Porto Alegre com população estimada em 211.533 habitantes, se destaca no cenário nacional há muitos anos quanto aos indicadores referentes aos agravos HIV e TB [2].

Conforme critérios epidemiológicos do PNCT, o município de Alvorada é considerado como de alta carga de TB. Em 2017 destacou-se como o segundo município com maior número absoluto de casos de TB, ficando atrás apenas da capital do estado, resultando em um coeficiente de incidência de 89,3 casos por 100.000 habitantes, mais que o dobro das taxas estadual e nacional para o mesmo ano (39,5 e 33,5 por 100.000 habitantes respectivamente) [2].

## 4. PATOGÊNESE

A TB é uma doença de transmissão aérea e se instala a partir da inalação de aerossóis, durante a fala, espirro ou tosse das pessoas com TB ativa (pulmonar ou laríngea), que lançam no ar partículas em forma de aerossóis contendo o bacilo *M. tuberculosis*. Estes aerossóis se mantêm em suspensão no ar por várias horas depois de expelidos pela pessoa contaminada [3].

Após inalados a maioria dos bacilos são retidos por barreiras físicas de defesa do corpo que promove a expulsão das partículas para o exterior. No entanto, algumas das bactérias não são retidas e são aspiradas para o interior do pulmão. Estando no pulmão, os bacilos são imediatamente detectados e fagocitados por macrófagos alveolares e por células dendríticas [21]. No decorrer deste processo, os macrófagos alveolares secretam citocinas e quimiocinas induzindo a uma resposta inflamatória local e a migração de monócitos da corrente sanguínea para o local de infecção [22].

A apresentação de antígenos de *M. tuberculosis* por células dendríticas aos linfócitos T nos nódulos linfáticos induz a migração destes linfócitos para o local de infecção induzindo a formação

de granulomas. Em algumas situações específicas, os bacilos podem disseminar-se antes da formação dos granulomas através do sistema linfático ou circulatório para outras partes do pulmão ou órgãos do corpo durante os estágios iniciais da doença [22].

Os macrófagos nos granulomas são ativados pelos linfócitos T através da produção de interferon (IFN)- $\gamma$  e o fator de necrose tumoral (TNF)- $\alpha$ . Estas citocinas têm por função reter o *M. tuberculosis* no granuloma. Tal estrutura é caracterizada por níveis baixos de oxigênio, pH e nutrientes, restringindo o crescimento do bacilo da TB e estabelecendo latência. Os granulomas podem persistir durante anos e reter de maneira eficientemente o bacilo enquanto o indivíduo se mantiver imunocompetente. Geralmente, 90% dos indivíduos infectados, controlam com sucesso a infecção, de forma assintomática, sendo os bacilos contidos num estado dormente no interior do granuloma: TB latente. Nos casos de TB latente, o controle desta infecção crônica resulta de um equilíbrio permanente entre o hospedeiro e o *M. tuberculosis*. Os mecanismos que determinam a progressão da doença não são totalmente conhecidos, porém podem estar relacionados com fatores ambientais e socioeconômicos (exposição ao *M. tuberculosis*, alta densidade populacional), fatores do hospedeiro (subnutrição, predisposição genética), assim como fatores do *M. tuberculosis* (variação genética, fatores de virulência) [23].

Pessoas que foram tratadas com sucesso para TB têm maior risco de desenvolver novamente TB por reinfecção do que a população em geral. Isso sugere que um subgrupo de indivíduos é intrinsecamente vulnerável à TB [24]. Adicionalmente, num pequeno número de indivíduos (cerca de 5%) com infecção latente, alterações no sistema imune devido ao envelhecimento, subnutrição, medicação imunossupressora ou infecção pelo HIV, ocorre reativação ou TB secundária. O granuloma perde a sua estrutura deixando de ter as bactérias viáveis, o que conduz à sua replicação e à disseminação da doença (reativação da TB) [25].



Nestes casos, o sistema imune é incapaz de conter a infecção, o centro caseoso liquidifica formando uma cavidade. Os macrófagos não sobrevivem nestas lesões, sendo ineficazes no controle da multiplicação das bactérias, agora também com uma localização extracelular. Nesta fase, o bacilo pode atingir números muito elevados, sendo bem conhecido o elevado risco de contágio na TB pulmonar cavitária [25]. Embora no primeiro caso o granuloma atue para restringir a infecção, alguns bacilos podem realmente sobreviver dentro dessas estruturas por longo prazo em um estado dormente. Por motivos ainda não esclarecidos, os bacilos reativam em 10% dos indivíduos com infecção latente, escapam do granuloma e espalham-se pelo corpo, dando origem a doença clínica, e finalmente se disseminam pelo meio ambiente [25].

Os linfócitos T CD8<sup>+</sup> são encontrados na periferia do granuloma e estes, tal como alguns linfócitos T CD4<sup>+</sup> com capacidades citolíticas, são capazes de lisar os macrófagos infectados, libertando o *M. tuberculosis*, agora disponível para ser fagocitado por outros macrófagos. Este processo pode resultar na liberação dos bacilos de *M. tuberculosis* para a corrente sanguínea, originando focos de infecção à distância em vários órgãos, ou as bactérias podem ser liberadas para as vias aéreas onde podem ser expulsas dos pulmões e infectar outras pessoas [25].

## 5. DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE

### 5.1 Sinais e Sintomas

Os principais sinais e sintomas da TB, também chamados de “marcadores clínicos da TB” são respectivamente: tosse, expectoração, febre vespertina, sudorese noturna, emagrecimento acentuado, fraqueza, anorexia, hemoptise, dor torácica moderada [4].

O *M. tuberculosis* se multiplica a cada 12-20 h, e os sintomas da TB iniciam lentamente. Na maioria dos casos, o doente só compreende que está enfermo de 30 a 60 dias depois dos sintomas iniciais, quando o escarro já se tornou bacilífero e já houve tempo de contaminar outras pessoas, fechando o ciclo epidemiológico de transmissão. Essa é uma característica importante da TB [4].

A tosse, que perdura por mais de duas semanas, é o sintoma mais precoce da TB pulmonar, mas geralmente o leigo não associa esse sintoma e a expectoração que surge a seguir com a doença e, raramente, procura uma unidade de saúde básica no início dos sintomas, que são atribuídos a uma gripe mal curada, bronquite tabágica ou outra situação clínica [5]. Somente após surgirem outros sintomas é que o paciente avalia a necessidade de obter auxílio médico (busca passiva), situação que faz aumentar o tempo entre o primeiro sintoma e o diagnóstico da doença [6]. A busca ativa se baseia na identificação de tosse com as características já citadas, que classifica o doente como “sintomático respiratório” e é realizada principalmente por agentes do Programa de Saúde da Família em comunidades com alta prevalência de TB [7].

## **5.2 Diagnóstico Radiológico**

A suspeita de TB pode ser constatada a partir das alterações de imagens torácicas visualizadas por radiografia convencional, ultrassonografia, tomografia computadorizada, imagem de ressonância magnética e tomografia computadorizada PET [8].

Na maioria das vezes a escolha é a radiografia convencional. A TB pulmonar em adultos geralmente apresenta infiltrado focal nos lobos superiores, frequentemente dos segmentos apical e posterior ou do segmento apical do lobo inferior. Alterações como cavitações, padrão miliar, adenopatias, derrame pleural e atelectasias também podem ser encontradas [9,10].

Na TB primária, a radiografia pode ser normal, contudo, pequenos nódulos periféricos podem estar presentes, mas não serem visualizados. A alteração mais comum na forma primária da TB é linfonomegalia mediastinal, com incidência maior em crianças do que em adultos, enquanto a atelectasia obstrutiva ocorre com menor frequência. A forma de TB miliar é caracterizada por opacidades reticulo-micronodulares difusas e derrames pleurais. Na fase pós-primária, as cavitações são mais frequentes nos segmentos ápico-posteriores dos lobos superiores ou segmentos superiores dos lobos inferiores. Na fase ativa da doença, as cavitações apresentam paredes mais espessas. Após a cura, encontram-se tuberculomas (nódulos ou massas pulmonares) associados ou não a pequenos nódulos satélites e/ou gânglios mediastinais calcificados [26].

Em pacientes coinfectados com *M. tuberculosis* e HIV e que possuem baixa contagem de células CD4, as alterações são atípicas, com formas não cavitárias, infiltrados nos lobos inferiores, linfadenopatias hilares e derrame pleural. Porém, em torno de 10 a 20% dos coinfectados, a radiografia do tórax pode se apresentar normal [9,26].

### **5.3 Diagnóstico Microbiológico**

#### **5.3.1 Baciloscopia de Escarro**

Para o diagnóstico da TB, a OMS recomenda que seja utilizada inicialmente a baciloscopia de escarro. A pesquisa do BAAR é um método economicamente viável e amplamente utilizado em todo o mundo para o diagnóstico da TB [11]. Porém não é uma técnica sensível, e apenas 57% dos casos novos de TB pulmonar notificados em 2010 tinham baciloscopia positiva [1]. A sensibilidade da baciloscopia varia de 40 a 60%, e depende de fatores como o tipo de lesão, a qualidade e número de amostras, a atenção e a persistência do microscopista e a presença de coinfeção com HIV [12]. O número mínimo de bacilos necessários para produzir um esfregaço adequado com resultado positivo

tem sido estimado entre 5.000 a 10.000 por mililitro, o que contribui para ocorrência de resultados falso-negativos. Os resultados negativos desse método diagnóstico podem ser influenciados pelo estágio inicial da doença, tendo em vista que o bacilo apresenta reprodução lenta, quanto pela imunidade do indivíduo, que pode manter os níveis de infecção sob controle [13].

### 5.3.2 Cultura para Micobactérias

A cultura para micobactérias permite o isolamento e a identificação do Complexo *Mycobacterium tuberculosis* (CMTB) e das micobactérias que não são tuberculosas (MNT), para posterior realização do Teste de Sensibilidade às drogas Antimicrobianas (TSA). A cultura tem rendimento diagnóstico superior ao da baciloscopia direta de escarro sendo assim considerada padrão ouro para o diagnóstico. No entanto, por ser uma técnica demorada em seus resultados (cerca de duas a oito semanas) torna-se inviável na rotina diária de atendimento dos casos bem como para a tomada de decisão terapêutica [14]. Dessa forma, na maioria das vezes o tratamento é realizado de maneira empírica usando critérios clínico-radiológicos que podem aumentar os custos e toxicidades desnecessários. A TB pulmonar com resultado de baciloscopia negativa (TPBN) representa 30-60% dos casos de TB, conforme a região [27]. No Brasil, 24% a 30% dos casos de TB pulmonar entre os adultos são TPBN [28]. A mortalidade desses pacientes pode chegar até 25% nas populações com alta prevalência de infecção pelo HIV, o que pode ser em grande parte consequência do atraso no diagnóstico [29,30]. Além disso, embora os pacientes com baciloscopia positiva sejam considerados mais infectantes, 10-20% das transmissões de TB em nível populacional são atribuídas a casos de TPBN [31–33].

Levando-se em conta a demora nos resultados da cultura para a micobactéria, o uso de testes diagnósticos mais rápidos que possam auxiliar o início do tratamento antes do resultado da cultura, é

extremamente útil. A técnica de PCR é uma técnica de amplificação do DNA da célula que pode detectar fragmentos do BK [15], sendo um método rápido e confiável para o diagnóstico da TB. Apesar de ter alta especificidade, a sensibilidade tem uma variação, de 36% a 97%, dependendo dos resultados da baciloscopia e cultura [34,35].

## 6. DIAGNÓSTICO MOLECULAR

Os métodos moleculares de amplificação do ácido nucleico vêm sendo utilizados amplamente devido a sua alta sensibilidade, especificidade e rapidez para o diagnóstico. O equipamento GeneXpert® MTB/RIF é um teste molecular automatizado para detecção do MTB e é simples e fácil de operar. Por utilizar diretamente a amostra clínica, apresenta o resultado da detecção do MTB além de simultaneamente detectar resistência a rifampicina [16].

### 6.1 Gene® Xpert MTB/RIF

O teste Xpert MTB/RIF é um PCR em tempo real, totalmente automatizado, que detecta o *M. tuberculosis* e resistência à rifampicina em menos de duas horas, com sensibilidade de 95% e especificidade de 98% em amostras com baciloscopia positiva [16]. Este teste consiste na purificação, concentração e amplificação de ácidos nucléicos por reação em cadeia da polimerase em tempo real e na identificação de sequências de ácidos nucléicos no genoma TB (do *M. tuberculosis*), especificamente do gene *βrpo*. A diferença deste para os demais testes de amplificação de ácidos nucléicos utilizados na detecção de TB é que a plataforma do dispositivo do teste integra e automatiza os três processos (preparação de amostras, amplificação e detecção), necessários para a PCR em tempo real baseada em testes moleculares [17].

O Xpert MTB/RIF tem a capacidade de detectar simultaneamente *M. tuberculosis* e a resistência à rifampicina pela amplificação, por meio de PCR, de cinco sondas sobrepostas que são complementares à região determinante da resistência à rifampicina, composta por 81 pares de bases do gene *βrpo* do *M. tuberculosis*. Em sequência, esta região é examinada com o objetivo de identificar mutações associadas à resistência à rifampicina. O processo de amplificação por PCR, neste teste, é *heminested* e o alvo amplificado é detectado em tempo real por fluorescência. Neste processo, dois conjuntos de *primers* são utilizados em duas reações sucessivas. Na primeira reação da PCR, um par de *primers* é utilizado para gerar produtos do DNA, que podem conter produtos amplificados a partir de áreas não-alvo. Os produtos da primeira PCR são, então, usados como modelo em uma segunda PCR, usando um *primer* diferente, cujo sítio de ligação esteja localizado dentro do primeiro produto amplificado, conseqüentemente, aumentando a especificidade da reação [36]. Em dezembro de 2010, a OMS endossou o uso do Xpert MTB/RIF em países de alta carga de TB, considerando assim, uma tecnologia capaz de revolucionar o diagnóstico e o tratamento da doença [1]. Evidências clínicas existentes referentes a acurácia e a efetividade do teste Xpert MTB/RIF no diagnóstico da TB pulmonar são oriundos de sete estudos clínicos isolados, publicados nos anos de 2010 e 2011. As principais características e resultados dos estudos estão contidos no Quadro 1 [37].

**Quadro 1. Sensibilidade e Especificidade para o teste Xpert® MTB/RIF agrupados segundo diagnóstico bacteriológico (baciloscopia e cultura) e clínico.**

Resultado Bacteriológico	Estudo	Sensibilidade Xpert® MTB/RIF (IC 95%)	Resultado Bacteriológico e Clínico	Estudo	Especificidade Xpert® MTB/RIF (IC 95%)
Baciloscopia + / Cultura +	Boehme <i>et. al.</i> , 2011	98,3% (97,0-99,0%)	Cultura- / Exame Clínico -	Boehme <i>et. al.</i> , 2011	99,0% (98,5 - 99,3%)
	Rachow A. <i>et. al.</i> , 2011	98,0% (89,6-100%)		Rachow A. <i>et. al.</i> , (2011)	99,0% (94,7 - 100%)
	Marlowe <i>et. al.</i> , 2011	98%	Cultura- / Exame Clínico +	Rachow A. <i>et. al.</i> , (2011)	90,9%
	Helb <i>et. al.</i> , 2010	100% (85,4-100%)		Baciloscopia - / Cultura -	Moure <i>et. al.</i> , 2011
	Armand <i>et. al.</i> , 2011	100%			
Baciloscopia - / Cultura +	Boehme <i>et. al.</i> , 2011	76,9% (72,4-80,8%)	Cultura -	Helb <i>et. al.</i> , 2010	100% (83,4 - 100%)
	Rachow A. <i>et. al.</i> , (2011)	61,1% (35,7-82,7%)		Marlowe <i>et. al.</i> , 2011	95%
	Marlowe <i>et. al.</i> , 2011	72%		Helb <i>et. al.</i> , 2010	100% (65,6 - 100%)
	Moure <i>et. al.</i> , 2011	78,2%		Ioannidis <i>et. al.</i> , 2011	94,3% (80,8% - 99,1%)
	Helb <i>et. al.</i> , 2010	71,7% (57,4-82,8%)		Armand <i>et. al.</i> , 2011	100%
	Armand <i>et. al.</i> , 2011	57%			

Em estudo realizado pelos autores [18], a sensibilidade do Xpert MTB/RIF foi de 100,0%, com especificidade de 92,8%; valor preditivo positivo e negativo de 71,4% e 100,0%, respectivamente. No subgrupo de pacientes diagnosticados HIV positivos a especificidade foi de 59,3%. Em análise multivariada, a verdadeira positividade do teste foi associada com o aumento da idade (1,0;  $p= 0,02$ ), enquanto a verdadeira positividade mais a verdadeira negatividade foram negativamente associadas com o abuso de álcool. Em outro estudo dos mesmos autores [19], o tempo até o diagnóstico da TB foi mais curto no grupo pós-introdução do teste Xpert MTB/RIF (0,7 dias, intervalo interquartil:  $0,5 \pm 1,0$  dias) do que no grupo pré-introdução do Xpert (2,0 dias, intervalo interquartil:  $2,0 \pm 2,0$  dias) ( $p < 0,0001$ ). Características atípicas de doença, como emagrecimento, febre, dispneia, sudorese noturna e hemoptise; baciloscopia de escarro negativa; cultura negativa e raio-X de tórax atípico foram mais comuns no grupo pós-introdução do Xpert MTB/RIF do que no grupo pré-introdução do Xpert ( $p < 0,0001$  para todas as comparações). Sendo assim, a implementação do teste Xpert MTB/RIF em condições programáticas, melhorou e facilitou o diagnóstico da TB especialmente nos casos com características atípicas da doença [18,19].

## **6.2 Gene® Xpert MTB/RIF Ultra**

O ensaio Xpert MTB/RIF Ultra foi desenvolvido pela empresa americana Cepheid como o ensaio de última geração e utiliza a mesma plataforma GeneXpert®. O GeneXpert Ultra tem um limite de detecção de 16 UFC/ml comparado a 114 UFC/ml para o Xpert MTB/RIF, e usa as mesmas categorias semi-quantitativas já usadas no teste Xpert MTB/RIF (alto, médio, baixo e muito baixo) com a adição de uma nova categoria semi-quantitativa chamada “traço” que corresponde à menor carga bacilar. O teste Xpert MTB/RIF Ultra tem análise de temperatura de fusão em vez de PCR em tempo real que melhora a precisão de detecção da resistência à

rifampicina. Se o *M. tuberculosis* for detectado na categoria “traço”, então nenhuma interpretação pode ser feita com relação à resistência à rifampicina e os resultados são relatados como “MTB detectado, traçado, RIF indeterminado” [20].

No geral, a sensibilidade do Ultra foi 5% maior que a do Xpert MTB/RIF (IC 95% + 2,7, +7,8), mas a especificidade foi 3,2% menor (IC 95% - 2,1, - 4,7). Os aumentos de sensibilidade foram mais elevados entre as formas de tuberculose paucibacilar (TB infantil, TB associada ao HIV ou TB extrapulmonar) [3,20,38]. As diminuições de especificidade foram maiores em pacientes com histórico de TB, o que significa que entre esses pacientes, os resultados do Ultra devem ser interpretados em conjunto com o histórico clínico e exame físico [20,3].



## 7. JUSTIFICATIVA

A partir do final de março de 2017, a OMS recomendou a substituição da versão anterior do Xpert pelo Xpert Ultra. As recomendações atuais da OMS para o uso do Xpert MTB/RIF também se aplicam ao uso do Ultra [20]. A cultura (padrão-ouro) demora a ter resultados disponíveis e esse teste tem resultado em cerca de quatro horas, entretanto, esse teste, por ser baseado em PCR (que não diferencia bacilos vivos de bacilos mortos), pode aumentar o número de diagnósticos errados (falsos-positivos). Como anteriormente, o Ultra tem especificidade menor que o teste de 1ª geração, e isso pode ser um problema em locais com alta prevalência de TB (visto que nem sempre os pacientes sabem que tiveram TB).

Poucos estudos avaliaram o efeito do teste Xpert MTB/RIF no diagnóstico da TB em condições programáticas no Brasil [21,22], e estudos sobre o uso do Ultra nas mesmas condições são inexistentes. Em países onde a incidência de TB é intermediária, como no Brasil, faltam informações sobre o uso do Xpert MTB/RIF [23] e são inexistentes com relação ao uso do Ultra. Assim, dado o potencial de melhora do diagnóstico da TB com esse teste, especialmente nos casos paucibacilíferos, estudos programáticos são importantes no nosso contexto.

## **8. OBJETIVOS**

### **8.1 Objetivo Geral**

Avaliar o impacto do teste Xpert MTB/RIF Ultra no diagnóstico da TB.

### **8.2 Objetivos Específicos**

Avaliar a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo do Xpert MTB/RIF Ultra no escarro, utilizando como padrão-ouro a cultura de micobactérias.

## REFERÊNCIAS

1. Global Tuberculosis Report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Secretaria de Estado da Saúde do Rio Grande do Sul -SES/RS - Programa Estadual de Controle da Tuberculose (PECT/RS) - Centro Estadual de Vigilância em Saúde (CEVS) - Hospital: Sanatório Partenon - Informe Epidemiológico: Tuberculose/março 2020
3. Garcia-Basteiro AL, Saavedra B, Cobelens F (2017) The Good, the Bad and the Ugly of the Next-Generation Xpert Mtb/Rif((R)) Ultra Test for Tuberculosis Diagnosis. Arch Bronconeumol 53: 665-666. S0300-2896(17)30172-2 [pii];10.1016/j.arbres.2017.05.023 [doi].
4. Borgdorff MW, Floyd K, Broekmans JF. Interventions to reduce tuberculosis mortality and transmission in low and middle –income countries. Bull World Health Health Organ. 2002; 80(3):217-27.
5. Conde MB, Fiusa de Melo A, Marques AM, Cardoso NC, Pinheiro VGF, Dalcin PTR. III Brazilian Thoracic Association Guidelines on Tuberculosis. J Bras Pneumol. 2009; 35(10): 1018-48.
6. Storla DG, Yimer S, Bjune GA. A systematic review of delay in in the diagnosis and treatment of tuberculosis. BMC Public Health. 2008; 8:15.
7. Façanha MC, Melo MA, Vasconcelos FF, Sousa JRP, Pinheiro AS, Porto IA, Parente JM. Treinamento da equipe de saúde e busca ativa na comunidade: estratégias para a detecção de casos de TB. J Bras Pneumol. 2009; 35(5):449-454.
8. Sharma SK, Mohan A. Tuberculosis: from an incurable scourge to a curable disease - journey over a millennium. Indian Journal of Medical Research, New Delhi. 2013; 137(3): 455-493.

9. Bento J et al. Métodos diagnósticos em tuberculose. *Acta Médica Portuguesa*. 2011; 24(1): 145-154.
10. Chang KC et al. Supervised and induced sputum among patients with smear-negative pulmonary tuberculosis. *European Respiratory Journal*. Redwood 2008; 31(10): 85-90.
11. Brasil. Ministério da Saúde (2008) Manual nacional de vigilância laboratorial da tuberculose e outras micobactérias.
12. Stop TB Partnership and World Health Organization. (2006) Global Plan to Stop TB 2006–2015. Geneva, World Health Organization, 2006 (WHO/HTM/STB/2006.35).
13. Ferreira , A. A. A; Queiroz, K. C. S; Torres, K. P; Ferreira, M. A.F; Accioly, H; Alves, M. S. C. F. (2005) Os fatores associados à tuberculose pulmonar e a baciloscopia: uma contribuição ao diagnóstico nos serviços de saúde pública. *Rev Bras Epidemiol* 8: 142-149.
14. Conde MB, Melo FA, Marques AM, Cardoso NC, Pinheiro VG, Dalcin PT, Machado JA, Lemos AC, Netto AR, Durovni B, Sant'Anna CC, Lima D, Capone D, Barreira D, Matos ED, Mello FC, David FC, Marsico G, Afiune JB, Silva JR, Jamal LF, Telles MA, Hirata MH, Dalcolmo MP, Rabahi MF, Cailleaux-Cesar M, Palaci M, Morrone N, Guerra RL, Dietze R, Miranda SS, Cavalcante SC, Nogueira SA, Nonato TS, Martire T, Galesi VM, Dettoni V, V (2009) III Brazilian Thoracic Association Guidelines on tuberculosis. *J Bras Pneumol* 35: 1018-1048. S1806-37132009001000011 [pii].
15. Tueller C, Chhajed PN, Buitrago-Tellez C, Frei R, Frey M, Tamm M (2005) Value of smear and PCR in bronchoalveolar lavage fluid in culture positive pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J* 26: 767-772. 26/5/767 [pii];10.1183/09031936.05.00046105 [doi].
16. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, Nicol MP, Shenai S, Krapp F, Allen J, Tahirli R, Blakemore R, Rustomjee R, Milovic A, Jones M, O'Brien SM, Persing DH, Ruesch-Gerdes S, Gotuzzo E, Rodrigues C, Alland D, Perkins MD (2010) Rapid molecular detection of

tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med* 363: 1005-1015. 10.1056/NEJMoa0907847 [doi].

17. Van RA, Page-Shipp L, Scott L, Sanne I, Stevens W (2010) Xpert((R)) MTB/RIF for point-of-care diagnosis of TB in high-HIV burden, resource-limited countries: hype or hope? *Expert Rev Mol Diagn* 10: 937-946. 10.1586/erm.10.67 [doi].
18. Pereira, GR; Barbosa, MS; Dias, NJD; Almeida, CPBd; Silva, DR (2018) - Impact of introduction of Xpert MTB/RIF test on tuberculosis (TB) diagnosis in a city with high TB incidence in Brazil *PLoS ONE* 13 (3): e0193988. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193988>.
19. Silva, DR; Sotgiu, G; D'Ambrosio, L; Pereira, GR; Barbosa, MS; Dias, NJD; Sedei, L; Centis, R; Migliori, GB. Diagnostic performances of the Xpert MTB/RIF in Brazil. *Respir Med* 2018;134:12–15.
20. World Health Organization (2017) WHO meeting report of a technical expert consultation: non-inferiority analysis of Xpert MTF/RIF Ultra compared to Xpert MTB/RIF (WHO/HTM/TB/2017.04). Licence: CC BY-NCSA 3.0 IGO.
21. Durovni B, Saraceni V, van den Hof S, Trajman A, Cordeiro-Santos M, Cavalcante S, Menezes A, Cobelens F (2014) Impact of replacing smear microscopy with Xpert MTB/RIF for diagnosing tuberculosis in Brazil: a stepped-wedge cluster-randomized trial. *PLoS Med* 11: e1001766. 10.1371/journal.pmed.1001766 [doi];PMEDICINE-D-13-04001 [pii].
22. Pinto M, Steffen RE, Cobelens F, van den Hof S, Entringer A, Trajman A. Cost-effectiveness of the Xpert(R) MTB/RIF assay for tuberculosis diagnosis in Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis* 2016; 20(5):611±618. <https://doi.org/10.5588/ijtld.15.0455> PMID: 27084814.
23. M. Pinto, A.P. Entringer, R. Steffen, A. Trajman, Cost analysis of nucleic acid amplification for diagnosing pulmonary tuberculosis, within the context of the Brazilian Unified Health Care System, *J. Bras. Pneumol.* 41 (6) (2015 Nov-Dec) 536–538.

24. Verver S, Warren RM, Beyers N, Richardson M, Van der Spuy GD, Borgdorff MW, Enarson DA, Behr MA, van Helden PD. Rate of reinfection tuberculosis after successful treatment is higher than rate of new tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171(12): 1430-5.
25. Miranda SM, Breiman A, Allain S, Deknuydt F, Altare F. The tuberculous granuloma: an unsuccessful host defence mechanism providing a safety shelter for the bacteria? *Clin Dev Immunol.* 2012; 139:127.
26. Bombarda S et al. Imagem em tuberculose pulmonar. *Jornal de Pneumologia, Brasília.* 2001; 27(6).
27. World Health Organization (2007) Improving the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary and extrapulmonary tuberculosis among adults and adolescents. Recommendations for HIV prevalent and resource-constrained settings.
28. Brasil. Ministério da Saúde (2011) Programa Nacional de Controle da Tuberculose 2011.
29. Getahun H, Harrington M, O'Brien R, Nunn P (2007) Diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in people with HIV infection or AIDS in resource-constrained settings: informing urgent policy changes. *Lancet* 369: 2042-2049. S0140-6736(07)60284-0 [pii];10.1016/S0140-6736(07)60284-0 [doi].
30. Macpherson P, Dimairo M, Bandason T, Zezai A, Munyati SS, Butterworth AE, Mungofa S, Rusakaniko S, Fielding K, Mason PR, Corbett EL (2011) Risk factors for mortality in smear-negative tuberculosis suspects: a cohort study in Harare, Zimbabwe. *Int J Tuberc Lung Dis* 15: 1390-1396. 10.5588/ijtld.11.0056 [doi].
31. Behr MA, Warren SA, Salamon H, Hopewell PC, Ponce de LA, Daley CL, Small PM (1999) Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from patients smear-negative for acid-fast bacilli. *Lancet* 353: 444-449. S0140673698034060 [pii].

32. Hernandez-Garduno E, Cook V, Kunimoto D, Elwood RK, Black WA, FitzGerald JM (2004) Transmission of tuberculosis from smear negative patients: a molecular epidemiology study. *Thorax* 59: 286-290.
33. Tostmann A, Kik SV, Kalisvaart NA, Sebek MM, Verver S, Boeree MJ, van SD (2008) Tuberculosis transmission by patients with smear-negative pulmonary tuberculosis in a large cohort in the Netherlands. *Clin Infect Dis* 47: 1135-1142. 10.1086/591974 [doi].
34. Chen NH, Liu YC, Tsao TC, Wu TL, Hsieh MJ, Chuang ML, Huang CC, Kuo AJ, Chen MC, Yang CT (2002) Combined bronchoalveolar lavage and polymerase chain reaction in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in smear-negative patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 6: 350-355.
35. Wong CF, Yew WW, Chan CY, Au LY, Cheung SW, Cheng AF (1998) Rapid diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis via fiberoptic bronchoscopy: utility of polymerase chain reaction in bronchial aspirates as an adjunct to transbronchial biopsies. *Respir Med* 92: 815-819. S0954-6111(98)90382-1 [pii].
36. Moore DA, Roper MH (2007) Diagnosis of smear-negative tuberculosis in people with HIV/AIDS. *Lancet* 370: 1033-1034. S0140-6736(07)61474-3 [pii];10.1016/S0140-6736(07)61474-3 [doi].
37. Anvisa (2011) XPERT® MTB/RIF NO DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE PULMONAR. *Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde* .
38. Bahr NC, Nuwagira E, Evans EE, Cresswell FV, Bystrom PV, Byamukama A, Bridge SC, Bangdiwala AS, Meya DB, Denkinger CM, Muzoora C, Boulware DR (2018) Diagnostic accuracy of Xpert MTB/RIF Ultra for tuberculous meningitis in HIV-infected adults: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 18: 68-75. S1473-3099(17)30474-7 [pii];10.1016/S1473-3099(17)30474-7 [doi].

## 10. ARTIGO CIENTÍFICO

**Title:** Evaluation of Xpert MTB/RIF Ultra performance for pulmonary tuberculosis (TB) diagnosis in a city with high TB incidence in Brazil.

**Authors:** Giovana Rodrigues Pereira<sup>1,2</sup>, Márcia Silva Barbosa<sup>1</sup>, Natan José Dutra Dias<sup>2</sup>, Francine de Fraga dos Santos<sup>2</sup>, Karin Aline Rauber<sup>1</sup>, Denise Rossato Silva<sup>1,3,4</sup>.

**Affiliations:**

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil.

<sup>2</sup>Laboratório Municipal de Alvorada, Alvorada, Brazil.

<sup>3</sup>Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil.

<sup>4</sup>Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.



## ABSTRACT

**Introduction:** Since 2018, World Health Organization (WHO) recommended the Xpert MTB/RIF Ultra use for pulmonary and extrapulmonary TB diagnosis, and suggested that Xpert Ultra should be tested in various populations, with different geographical and epidemiological settings. **Methods:** Cross-sectional study with prospective data collection. Outpatients aged > 18 years with respiratory symptoms suggestive of pulmonary TB were invited to participate. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of the test were calculated and compared with the traditional Xpert MTB/RIF. **Results:** During the study period, 180 patients met the inclusion and were included in the analysis. Xpert MTB/RIF Ultra test was positive in 33 patients (18.3%), and RIF resistance was detected in 1 (3.1%) patient. Considering culture as the gold standard, the sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value of Xpert MTB/RIF Ultra were 100.0% (95% CI 85.2-100.0), 93.6% (95% CI 88.6-96.9), 69.7% (95% CI 55.8-80.7), and 100.0% (95% CI 87.2-100.0), respectively. The area under the ROC curve was 0.97 for the Xpert MTB/RIF Ultra test (95% CI 0.93 to 0.99;  $p < 0.0001$ ). There was no difference statistically significant between sensitivities and specificities of Xpert MTB/RIF and Xpert MTB/RIF Ultra ( $p > 0.05$ ). **Conclusions:** This is the first study in Brazil to evaluate the accuracy of Xpert MTB/RIF Ultra in individuals with presumptive pulmonary TB. The test showed an excellent sensitivity and a high specificity, demonstrating that it is a useful tool for pulmonary TB diagnosis.

**Keywords:** tuberculosis; diagnosis; Xpert MTB/RIF; Xpert MTB/RIF Ultra; smear-negative pulmonary tuberculosis

## INTRODUCTION

Tuberculosis (TB) is a worldwide public health concern, with a global incidence of 10 million people in 2017. It is the leading cause of death from a single infectious agent, with an estimated 1.3 million deaths among HIV-negative people and an additional 300,000 deaths among HIV-positive people. Brazil is among the 30 high TB burden countries, that are responsible for 87% of TB cases globally, with a cumulative incidence of 44 cases/100,000 population in 2018 [1].

Xpert MTB/RIF assay has been introduced for the diagnosis of TB and rifampicin resistance in 2010, and it has been a useful tool for early diagnosis of pulmonary TB [2]. However, its sensitivity is limited in patients with paucibacillary disease, such as pediatric, HIV-associated, and extrapulmonary disease. Therefore, the next-generation Xpert MTB/RIF Ultra was introduced in 2017 to overcome this limitation. Several studies demonstrated that Xpert MTB/RIF Ultra performs better than the first generation Xpert assay [3–6].

Since 2018, World Health Organization (WHO) recommended the Xpert MTB/RIF Ultra use for pulmonary and extrapulmonary TB diagnosis. In addition, they suggested that Xpert Ultra should be tested in various populations, with different geographical and epidemiological settings [7]. Therefore, the aim of the present study was to evaluate the performance of Xpert MTB/RIF Ultra on pulmonary TB diagnosis in an outpatient clinic of a city with high TB incidence in Brazil.

## **METHODS**

### **Study design and location**

We conducted a cross-sectional study with prospective data collection in an outpatient TB clinic in Alvorada, RS, Brazil. Alvorada is a city in the metropolitan area of Porto Alegre, which is the fourth Brazilian capital with the highest number of TB cases, with an incidence of 80.4 cases/100,000 inhabitants [8]. The study was approved by the Ethics Committee of Hospital de Clínicas de Porto Alegre in August 2<sup>nd</sup>, 2016 (number 18-0430).

### **Patients**

Outpatients aged > 18 years with respiratory symptoms suggestive of pulmonary TB, like productive cough for > 2 weeks, cough of any duration accompanied by constitutional symptoms (fever for at least 3 days, night sweats or weight loss of at least 3 kg in the previous month), or hemoptysis, who were able to collect a sputum sample were included in the study. Patients with extrapulmonary TB, previous TB, and those who were unable to collect a sputum sample were excluded from this study. Pulmonary TB was diagnosed according to the Brazilian Guidelines for Tuberculosis [9].

### **Data collection**

After signing informed written consent enrolled subjects were interviewed using a standardized questionnaire. The following data were collected: demographic data (sex, age, race), and medical history (symptoms, presence of comorbidities, diagnostic test, time until diagnosis, and treatment outcome [cure, dropout, death]). Chest X-rays (CXRs) were classified as typical of TB (the

presence of nodular, alveolar, or interstitial infiltrates predominantly affecting the zones above the clavicles or upper zones; the presence of cavitation affecting the upper zones or the apical segment of the lower lobe), or compatible with TB (enlarged hilar nodes, pneumonic lesion, atelectasis, mass lesion, miliary), according to previously described guidelines [10].

Sputum smears were stained by Ziehl-Neelsen (ZN) staining technique for the detection of AFB, and culture was performed using the Ogawa-Kudoh method. All samples are tested with Xpert MTB/RIF (1<sup>st</sup> generation) and Xpert MTB/RIF Ultra. For Xpert MTB/RIF (Cepheid, Sunnyvale, CA, USA), clinical sputum samples are treated with a sodium hydroxide and isopropanol-containing sample reagent (SR). The SR is added to the sample and incubated at room temperature for 15 min. This step is designed to reduce the viability of *M. tuberculosis* in sputum at least 10<sup>6</sup>-fold to reduce biohazard risk. The treated sample is then manually transferred to the cartridge that is preloaded with liquid buffers and lyophilized reagent beads necessary for sample processing, DNA extraction and heminested RT-PCR. Subsequent processing is fully automated. The results are generated automatically on the screen and reported as *M. tuberculosis* detected or not detected (with semi-quantitative estimates of *M. tuberculosis* concentration reported as very low, low, medium or high) and susceptible or resistant to rifampicin. Xpert MTB/RIF Ultra assay (Cepheid, Sunnyvale, CA, USA) was also performed according to the manufacturer's recommendations. Semi-quantitative estimation of *M. tuberculosis* load was also determined by Xpert Ultra, and categorized as trace, very low, low, medium or high.

### **Statistical analysis**

Data analysis was performed using SPSS 18.0 (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, Illinois) and MedCalc 16.4.3 software package (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium). Data were presented as number of cases, mean  $\pm$  standard deviation (SD), or median with

interquartile range (IQR). Categorical comparisons were performed by chi-square test using Yates's correction if indicated or by Fisher's exact test. Continuous variables were compared using the *t*-test or Wilcoxon test. A two-sided *p* value < 0.05 was considered significant for all analyses.

Positive mycobacterial culture results were defined as a gold standard of the diagnosis. On the basis of culture results, we calculated the sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value with 95% CIs of the Xpert MTB/RIF and Xpert MTB/RIF Ultra for the detection of TB. We constructed receiver operating characteristic (ROC) curves for Xpert MTB/RIF Ultra.

In order to calculate the sample size, it was considered that the overall sensitivity of Xpert MTB/RIF Ultra is 88% [3]. Thus, with a confidence interval of 95% and a power of 80%, it will be necessary to include at least 100 patients to calculate sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value.

## RESULTS

During the study period, 180 patients met the inclusion and were included in the analysis. The characteristics of the study population are shown in Table 1. The mean age was  $49.9 \pm 17.5$  years, 56.1% were males, and 85.0% were white. The most frequent symptoms were: cough (100%, *n*=180), night sweats (91.1%, *n*=164), weight loss (62.8%, *n*=113), fever (61.1%, *n*=110), and dyspnea (59.4%, *n*=107). Three patients (1.7%) were HIV positive, 31 (17.2%) were smear positive, and 23 (12.8%) had a positive culture. Twenty-two patients (12.2%) had a typical chest X-ray, and 3 (1.7%) had a compatible chest X-ray. Thirty-three patients were treated for TB, and the treatment outcomes were: cure (90.9%, *n*=30), and default (9.1%, *n*=3).

Among the 180 patients suspected of pulmonary TB, there were 157 culture negative and 23 culture positive patients. Among 157 culture negative patients, there were 9 Xpert MTB/RIF and 10

Xpert MTB/RIF Ultra positive tests. All 23 culture positive patients were Xpert MTB/RIF and Xpert MTB/RIF Ultra positive.

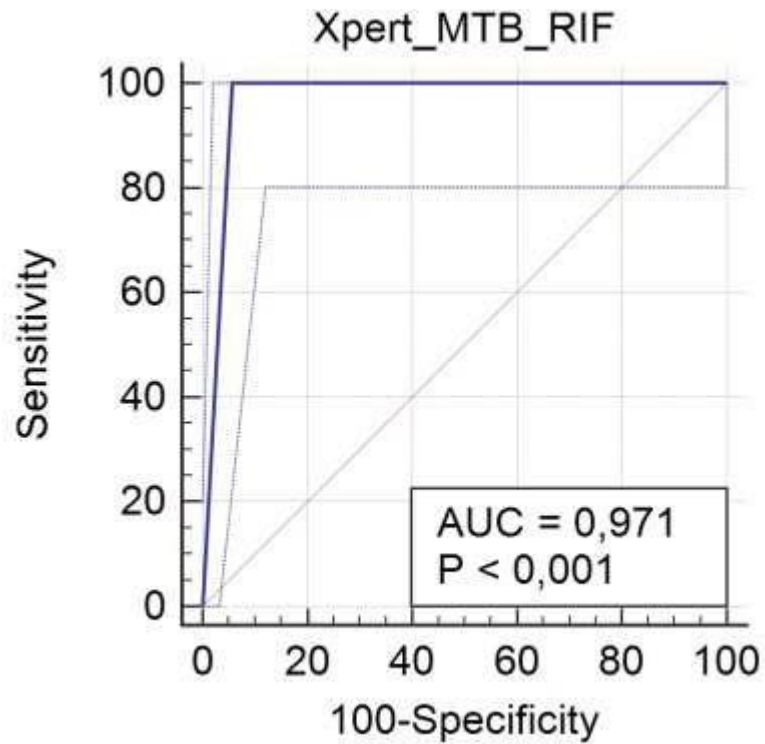
Xpert MTB/RIF test was positive in 32 patients (17.8%), and RIF resistance was detected in 1 (3.1%) patient. The semi-quantitative results were: very low (n=0), low (n=6), medium (n=5), and high (n=21). Considering culture as the gold standard, the sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value of Xpert MTB/RIF were 100.0% (95% CI 85.2-100.0), 94.3% (95% CI 89.4-97.3), 71.9% (95% CI 57.5-82.8), and 100.0% (95% CI 87.2-100.0), respectively. The area under the ROC curve was 0.97 for the Xpert MTB/RIF test (95% CI 0.94 to 0.99;  $p < 0.0001$ ) (Figure 1).

Xpert MTB/RIF Ultra test was positive in 33 patients (18.3%), and RIF resistance was detected in 1 (3.1%) patient (the same detected in Xpert MTB/RIF test). The semi-quantitative results were: trace (n=1), very low (n=1), low (n=0), medium (n=10), and high (n=21). Considering culture as the gold standard, the sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value of Xpert MTB/RIF Ultra were 100.0% (95% CI 85.2-100.0), 93.6% (95% CI 88.6-96.9), 69.7% (95% CI 55.8-80.7), and 100.0% (95% CI 87.2-100.0), respectively. The area under the ROC curve was 0.97 for the Xpert MTB/RIF Ultra test (95% CI 0.93 to 0.99;  $p < 0.0001$ ) (Figure 2). There was no difference statistically significant between sensitivities and specificities of Xpert MTB/RIF and Xpert MTB/RIF Ultra ( $p > 0.05$ ).

**Table 1. Characteristics of study patients.**

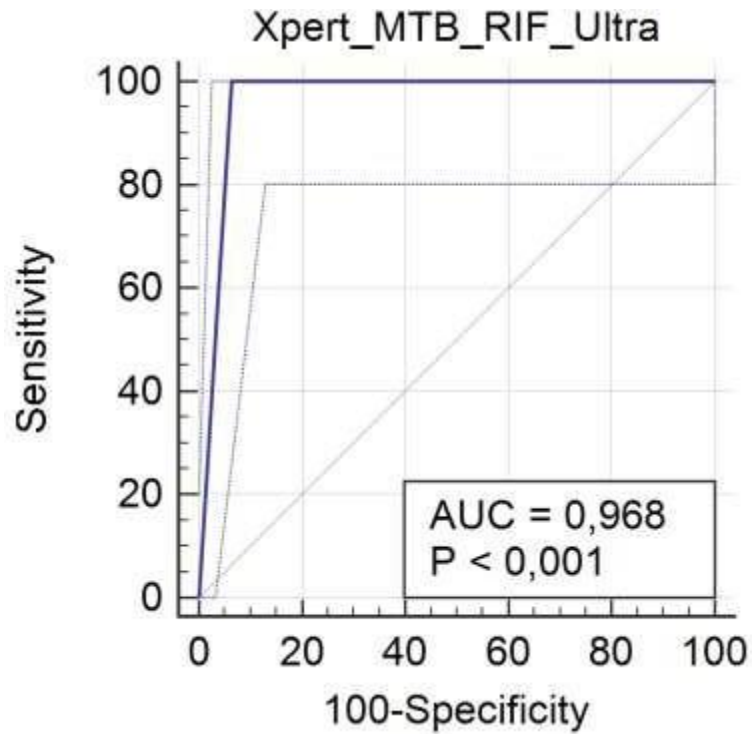
Characteristics	n=180
<b>Demographic characteristics</b>	
Age, yr	49.9 ± 17.5
Male sex	101 (56.1)
White race	153 (85.0)
<b>Symptoms</b>	
Cough	180 (100.0)
Weight loss	113 (62.8)
Dyspnea	107 (59.4)
Fever	110 (61.1)
Night sweats	164 (91.1)
Hemoptysis	4 (2.2)
<b>Duration of symptoms, days</b>	50.0 (35.0-65.0)
<b>HIV positive</b>	3 (1.7)
<b>Radiographic patterns</b>	
Typical of TB	22 (12.2)
Compatible with TB	3 (1.7)
<b>AFB smear positive</b>	31 (17.2)
<b>Culture positive</b>	23 (12.8)
<b>Xpert MTB/RIF positive (detected)</b>	32 (17.8)
<b>Very low</b>	0
<b>Low</b>	6/32 (18.8)
<b>Medium</b>	5/32 (15.6)
<b>High</b>	21/32 (65.6)
<b>RIF resistance</b>	1/32 (3.1)
<b>Xpert MTB/RIF Ultra positive</b>	33 (18.3)
<b>Trace</b>	1/33 (3.0)
<b>Very low</b>	1/33 (3.0)
<b>Low</b>	0
<b>Medium</b>	10/33 (30.3)
<b>High</b>	21/33 (63.6)
<b>RIF resistance</b>	0
<b>Treatment outcomes</b>	
Cure	30/33 (90.9)
Default	3/33 (9.1)
Death	0

\*Data are presented as mean ± SD, n/N (%): number of cases with characteristic/total number of cases (percentage), or median (interquartile range). HIV: human immunodeficiency virus; TB: tuberculosis; AFB: acid-fast bacilli; MTB: *Mycobacterium tuberculosis*. RIF: rifampicin.



**Figure 1. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for the Detection of Tuberculosis with Xpert MTB/RIF test** (The area under the ROC curve was 0.97 for the Xpert MTB/RIF test [95% CI 0.94 to 0.99;  $p < 0.0001$ ]).





**Figure 2. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for the Detection of Tuberculosis with Xpert MTB/RIF Ultra test** (The area under the ROC curve was 0.97 for the Xpert MTB/RIF Ultra test [95% CI 0.93 to 0.99;  $p < 0.0001$ ]).

## DISCUSSION

In the present study, we demonstrated that Xpert MTB/RIF Ultra has excellent sensitivity (100%) and high specificity (93.6%) in patients with suspected pulmonary TB. In addition, the sensitivity and specificity of Xpert MTB/RIF Ultra were not statistically different from those of the standard Xpert MTB/RIF assay (100% and 94.3%, respectively).

Xpert MTB/RIF Ultra, the new generation test for TB diagnosis, has a lower limit of detection of *M.tuberculosis*, approximately 15.6 cfu/mL, compared to traditional Xpert MTB/RIF assay, estimated as 112.6 cfu/mL. Additionally, rifampicine resistance detection has also been improved, once Xpert MTB/RIF Ultra incorporates melt curve analyses. These improvements have resulted in higher sensitivity and somewhat lower specificity, as compared to Xpert MTB/RIF [4,7,11]. Overall, sensitivity of the Xpert MTB/RIF Ultra was 5% higher than that of Xpert MTB/RIF (95%CI +2.7, +7.8), and specificity was 3.2% lower (95%CI -2.1, -4.7). The higher sensitivity is notably important in the diagnosis of HIV-associated TB, pediatric TB, and extrapulmonary TB forms [5,7,12]. In contrast, specificity is lower in patients with a history of treated TB, probably due to detection of dead bacilli, especially in the new trace semiquantitative category [7,12]. In our study, we found similar sensitivities when comparing Xpert MTB/RIF and Xpert MTB/RIF Ultra. Furthermore, Xpert MTB/RIF Ultra had a lower, although not statistically significant, specificity, as compared to Xpert MTB/RIF. This is explained by the fact that we do not included patients with a history of TB. Also, as we had a small sample size, we did not analyze separately paucibacillary cases where sensitivity of Xpert MTB/RIF Ultra has been shown to be superior.

We found an excellent sensitivity of Xpert MTB/RIF Ultra (100%). At least two previous studies showed similar results. Opota *et al* [13] demonstrated that the sensitivity of Xpert MTB/RIF Ultra was also 100%, but only when considering smear-positive specimens. In our study, all culture-

positive cases were also smear-positive. In another investigation [14], the authors found that Xpert MTB/RIF Ultra has a sensitivity of 100% even including only paucibacillary sputum specimens.

One of the limitations of this study is that we recruited patients from a single outpatient TB clinic. Furthermore, we had a small number of Xpert positive tests and also HIV positive patients among cases included in the study. This prevented us from doing subgroup analyses, such as smear-negative or HIV positive cases. In spite of these concerns, the knowledge of the performance of the Xpert MTB/RIF Ultra assay under programmatic conditions is relevant to TB control.

In conclusion, this is the first study in Brazil to evaluate the accuracy of Xpert MTB/RIF Ultra in individuals with presumptive pulmonary TB. The test showed an excellent sensitivity and a high specificity, demonstrating that it is a useful tool for pulmonary TB diagnosis.

## REFERENCES

- [1] World Health Organization, Tuberculosis, (2019). [www.who.int](http://www.who.int).
- [2] World Health Organization, Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children, (n.d.). [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112472/9789241506335\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112472/9789241506335_eng.pdf?sequence=1) (accessed October 13, 2019).
- [3] S.E. Dorman, S.G. Schumacher, D. Alland, P. Nabeta, D.T. Armstrong, B. King, S.L. Hall, S. Chakravorty, D.M. Cirillo, N. Tukvadze, N. Bablishvili, W. Stevens, L. Scott, C. Rodrigues, M.I. Kazi, M. Joloba, L. Nakiyingi, M.P. Nicol, Y. Ghebrekristos, I. Anyango, W. Murithi, R. Dietze, R. Lyrio Peres, A. Skrahina, V. Auchynka, K.K. Chopra, M. Hanif, X. Liu, X. Yuan, C.C. Boehme, J.J. Ellner, C.M. Denkinger, S.E. study team, S.G. Schumacher, D. Alland, P. Nabeta, D.T. Armstrong, B. King, S.L. Hall, S. Chakravorty, D.M. Cirillo, N. Tukvadze, N. Bablishvili, W. Stevens, L. Scott, C. Rodrigues, M.I. Kazi, M. Joloba, L. Nakiyingi, M.P. Nicol, Y. Ghebrekristos, I. Anyango, W. Murithi, R. Dietze, R.L. Peres, A. Skrahina, V. Auchynka, K.K. Chopra, M. Hanif, X. Liu, X. Yuan, C.C. Boehme, J.J. Ellner, C.M. Denkinger, Y.C. Manabe, D. Hom, R. Aspindzelashvili, A. David, U. Surve, L.H. Kamulegeya, S. Nabweyambo, S. Surtie, N. Hapeela, K.P. Cain, J. Agaya, K.D. McCarthy, P. Marques-Rodrigues, L.G.S. Castellani, P.S. Almeida, P.P.L. de Aguiar, V. Solodovnikova, X. Ruan, L. Liang, G. Zhang, H. Zhu, Y. Xie, Xpert MTB/RIF Ultra for detection of *Mycobacterium tuberculosis* and rifampicin resistance: a prospective multicentre diagnostic accuracy study., *Lancet. Infect. Dis.* 18 (2018) 76–84. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30691-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30691-6).
- [4] S. Chakravorty, A.M. Simmons, M. Rowneki, H. Parmar, Y. Cao, J. Ryan, P.P. Banada, S.

- Deshpande, S. Shenai, A. Gall, J. Glass, B. Krieswirth, S.G. Schumacher, P. Nabeta, N. Tukvadze, C. Rodrigues, A. Skrahina, E. Tagliani, D.M. Cirillo, A. Davidow, C.M. Denkinge, D. Persing, R. Kwiatkowski, M. Jones, D. Alland, The New Xpert MTB/RIF Ultra: Improving Detection of Mycobacterium tuberculosis and Resistance to Rifampin in an Assay Suitable for Point-of-Care Testing., *MBio*. 8 (2017) e00812-17. <https://doi.org/10.1128/mBio.00812-17>.
- [5] N.C. Bahr, E. Nuwagira, E.E. Evans, F. V Cresswell, P. V Bystrom, A. Byamukama, S.C. Bridge, A.S. Bangdiwala, D.B. Meya, C.M. Denkinge, C. Muzoora, D.R. Boulware, D.A. ASTRO-CM Trial Team, K. Taseera, D. Nyehangane, M. Ivan, P. Orikiriza, J. Rhein, K.H. Hullsiek, A. Musubire, K. Pastick, P. Nabeta, J. Mwesigye, R. Rajasingham, Diagnostic accuracy of Xpert MTB/RIF Ultra for tuberculous meningitis in HIV-infected adults: a prospective cohort study., *Lancet. Infect. Dis.* 18 (2018) 68–75. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30474-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30474-7).
- [6] R.H. Berhanu, A. David, P. da Silva, K. Shearer, I. Sanne, W. Stevens, L. Scott, Performance of Xpert MTB/RIF, Xpert Ultra, and Abbott RealTime MTB for Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis in a High-HIV-Burden Setting., *J. Clin. Microbiol.* 56 (2018) e00560-18. <https://doi.org/10.1128/JCM.00560-18>.
- [7] WHO, WHO meeting report of a technical expert consultation: non-inferiority analysis of Xpert MTB/RIF Ultra compared to Xpert MTB/RIF. Geneva: World Health Organization;2017., *World Heal. Organ.* (2017) 1–11. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254792/1/WHO-HTM-TB-2017.04-eng.pdf?ua=1>.
- [8] Ministério da Saúde, Boletim Epidemiológico, (2018). [www.saude.gov.br](http://www.saude.gov.br).
- [9] M.B. Conde, F.A.F. de Melo, A.M.C. Marques, N.C. Cardoso, V.G.F. Pinheiro, P. de T.R. Dalcin, A. Machado Junior, A.C.M. Lemos, A.R. Netto, B. Durovni, C.C. Sant’Anna, D. Lima, D. Capone, D. Barreira, E.D. Matos, F.C. de Q. Mello, F.C. David, G. Marsico, J.B.

- Afiune, J.R.L. e Silva, L.F. Jamal, M.A. da S. Telles, M.H. Hirata, M.P. Dalcolmo, M.F. Rabahi, M. Cailleaux-Cesar, M. Palaci, N. Morrone, R.L. Guerra, R. Dietze, S.S. de Miranda, S.C. Cavalcante, S.A. Nogueira, T.S.G. Nonato, T. Martire, V.M.N. Galesi, V. do V. Dettoni, BTA Committee on Tuberculosis, BTA Guidelines on Tuberculosis Work Group, III Brazilian Thoracic Association Guidelines on tuberculosis., *J. Bras. Pneumol.* 35 (2009) 1018–48. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19918635> (accessed July 4, 2018).
- [10] American Thoracic Society, Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 161 (2000) 1376–1395. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.4.16141>.
- [11] C.C. Boehme, P. Nabeta, D. Hillemann, M.P. Nicol, S. Shenai, F. Krapp, J. Allen, R. Tahirli, R. Blakemore, R. Rustomjee, A. Milovic, M. Jones, S.M. O’Brien, D.H. Persing, S. Ruesch-Gerdes, E. Gotuzzo, C. Rodrigues, D. Alland, M.D. Perkins, Rapid Molecular Detection of Tuberculosis and Rifampin Resistance, *N. Engl. J. Med.* 363 (2010) 1005–1015. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907847>.
- [12] A.L. García-Basteiro, B. Saavedra, F. Cobelens, The Good, the Bad and the Ugly of the Next-Generation Xpert Mtb/Rif® Ultra Test for Tuberculosis Diagnosis, *Arch. Bronconeumol.* 53 (2017) 665–666. <https://doi.org/10.1016/J.ARBRES.2017.05.023>.
- [13] O. Opota, F. Zakhm, J. Mazza-Stalder, L. Nicod, G. Greub, K. Jaton, Added value of Xpert MTB/RIF Ultra for diagnosis of pulmonary tuberculosis in a low-prevalence setting, *J. Clin. Microbiol.* 57 (2019) 1–6. <https://doi.org/10.1128/JCM.01717-18>.
- [14] P. Kolia-Diafouka, S. Carrère-Kremer, M. Lounnas, A. Bourdin, L. Kremer, P. Van de Perre, S. Godreuil, E. Tuailon, Detection of Mycobacterium tuberculosis in paucibacillary sputum: performances of the Xpert MTB/RIF ultra compared to the Xpert MTB/RIF, and IS6110 PCR, *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 94 (2019) 365–370.

<https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2019.02.008>.

## 11. CONCLUSÕES

No presente estudo, demonstramos que o Xpert MTB/RIF Ultra tem excelente sensibilidade (100%) e alta especificidade (93,6%) em pacientes com suspeita de TB pulmonar. Além disso, a sensibilidade e especificidade do Xpert MTB/RIF Ultra não foram estatisticamente diferentes daquelas do ensaio Xpert MTB / RIF padrão (100% e 94,3%, respectivamente).

Em virtude dos resultados apresentados conclui-se que o teste Xpert MTB/RIF Ultra teve impacto positivo na rotina laboratorial, tendo em vista que libera resultados em menos de duas horas, apresenta sensibilidade maior em relação ao teste anterior com o acréscimo semi-quantitativo do resultado “traços”, além do diagnóstico precoce para o paciente.



## 12. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este é o primeiro estudo no Brasil a avaliar a acurácia do Xpert MTB/RIF Ultra em indivíduos com TB pulmonar presuntiva. O teste apresentou excelente sensibilidade e alta especificidade, demonstrando ser uma ferramenta útil para o diagnóstico de TB pulmonar.

Uma das limitações deste estudo é que foram recrutados pacientes de um único ambulatório de TB. Além disso, teve um pequeno número de testes Xpert positivos e também de pacientes HIV positivos entre os casos incluídos no estudo. Isso impediu de fazer análises de subgrupos, como casos com esfregaço negativo ou HIV positivo. Apesar disso, o conhecimento do desempenho do teste Xpert MTB/RIF Ultra sob condições programáticas é relevante para o controle da TB.