

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

WILSON OLIVEIRA EZEQUIEL NETO

ASSOCIAÇÃO DOS ACHADOS RADIOLÓGICOS COM O TESTE Xpert
MTB/RIF EM PACIENTES COM SUSPEITA DE TUBERCULOSE
PULMONAR

Porto Alegre

2017

WILSON OLIVEIRA EZEQUIEL NETO

**ASSOCIAÇÃO DOS ACHADOS RADIOLÓGICOS COM O TESTE Xpert
MTB/RIF EM PACIENTES COM SUSPEITA DE TUBERCULOSE
PULMONAR**

Dissertação apresentada como requisito parcial para
obtenção do título de Mestre ao Programa de Pós-
Graduação em Ciências Pneumológicas, da
Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
Orientadora: Prof^a Denise Rossato Silva

Porto Alegre

2017

Ficha Catalográfica Biblioteca FAMED/HCPA

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a minha orientadora Denise Rossato Silva que desde o primeiro contato se mostrou disponível e me passou confiança para realização e término do trabalho, dando todo o suporte necessário e tornando o a caminhada mais tranquila, me dando a oportunidade de amadurecer pessoal e profissionalmente.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Comissão de Professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em especial ao professor Gustavo Wissmann Neto que me ajudou a conquistar a oportunidade de estudar no Programa em que pude alcançar o título de Mestre.

Agradeço a professora e orientadora Denise Rossato Silva por toda a ajuda e empenho, assim como pelo incentivo no momento mais importante do trabalho.

Obrigado a minha família, namorada e amigos pelo apoio incondicional e compreensão nos inúmeros momentos de ausência.

Agradeço a todos os pacientes que aceitaram a participação voluntária e que de certa forma contribuíram para a realização mesmo.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURA E SÍMBOLOS.....	8
LISTA DE FIGURAS.....	9
RESUMO.....	10
ABSTRACT.....	11
1. REVISÃO DA LITERATURA.....	12
1.1 Tuberculose.....	12
1.1.1 Definição.....	11
1.1.2 Epidemiologia.....	12
1.1.2.1 Epidemiologia no mundo.....	12
1.1.2.2 Epidemiologia no Brasil.....	13
1.1.2.3 Epidemiologia no Rio Grande do Sul.....	16
1.1.3 Patogênese.....	16
1.1.4 Diagnóstico de Tuberculose.....	19
1.1.4.1 Sinais e Sintomas.....	19
1.1.4.2 Diagnóstico Radiológico.....	20
1.1.4.3 Diagnóstico Microbiológico.....	22
1.1.4.3.1 Baciloscopia.....	22
1.1.4.3.2 Cultura.....	23
1.1.4.3.3 Xpert MTB/RIF.....	24
2. JUSTIFICATIVA.....	25
3. OBJETIVOS.....	26
3.1 Objetivo geral.....	26
3.2 Objetivos específicos.....	26
REFERÊNCIAS.....	27

4. ARTIGO EM INGLÊS.....	32
4.1 Association of radiological findings with the Xpert MTB/RIF test in patients with suspected pulmonary tuberculosis.....	32
5. CONCLUSÃO.....	46
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	47

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

Tuberculose (TB)

Mycobacterium tuberculosis(MTB)

Organização Mundial de Saúde (OMS)

Sistema Único de Saúde (SUS)

Terapia Antirretroviral (TARV)

Tuberculose Drogarresistente (TBDR)

Teste Rápido Molecular para Tuberculose (Xpert MTB/ RIF)

Rio Grande do Sul (RS)

Tratamento Diretamente Observado (TDO)

Interferon gama (IFM-gama)

Interleucina -4 (IL-4)

Interleucina -6 (IL-6)

Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF-alfa)

Linfócitos TCD4 (LTCD4)

Raio-X (RX)

Tomografia Computadorizada (TC)

Bacilo Álcool-Ácido Resistente (BAAR)

Ziehl-Neelsen (ZN)

Reação de Cadeia Polimerase (PCR).

Rifampicina (RIF)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Coeficiente de incidência de tuberculose no Brasil de 2007 a 2016

(Fonte: SES/MS/Sinan e IBGE/ fevereiro 2017).

RESUMO

Introdução: O tratamento da tuberculose (TB) geralmente é realizado de forma empírica, baseado nos achados clínicos e radiológicos. O raio-x (RX) do tórax tem boa sensibilidade, mas uma baixa especificidade para o diagnóstico de tuberculose. O Xpert MTB/RIF está sendo usado cada vez mais em diversos países como teste inicial para diagnóstico de TB. O objetivo deste estudo foi de avaliar a associação dos achados radiológicos com o teste Xpert MTB/RIF em pacientes com suspeita de TB pulmonar.

Métodos: Estudo transversal com pacientes de um ambulatório de TB. Foram realizados testes de baciloscopia no escarro, Xpert MTB/RIF e RX de tórax em pacientes com suspeita de TB pulmonar. **Resultados:** Durante o período do estudo, 312 pacientes preencheram os critérios de inclusão e incluídos na análise. Dentre os pacientes com Xpert MTB/RIF positivo, os padrões radiológicos foram classificados como típico de TB, compatível com TB e normal em 78 (70,3%), 31 (27,9%) e 2 (1,8%) dos pacientes, respectivamente. Os RX de tórax foram considerados típico de TB, compatível com TB e normal em 20 (10,0%), 25 (12,4%) e 152 (75,6%) dos pacientes, respectivamente, em casos Xpert MTB/RIF negativos. **Conclusões:** Foi encontrada uma associação entre os padrões radiológicos e os resultados do Xpert MTB/RIF em pacientes com suspeita de tuberculose pulmonar. O RX de tórax ainda é uma ferramenta diagnóstica útil e sensível, mas o seu papel nos algoritmos diagnósticos em lugares onde o Xpert MTB/RIF está disponível requer uma discussão mais aprofundada.

ABSTRACT

Background: Tuberculosis (TB) treatment is often carried out empirically, based on clinical and radiological findings. Chest X-ray (CXR) has good sensitivity but poor specificity in TB diagnosis. Xpert MTB/RIF is increasingly used in many countries as the initial diagnostic test for TB. The aim of the present study was to evaluate the association of radiological findings with the Xpert MTB/RIF test in patients with suspected pulmonary TB. **Methods:** Cross-sectional study in an outpatient TB clinic. Sputum AFB smear, culture, Xpert MTB/RIF and CXR were collected in patients with suspected pulmonary TB. **Results:** During the study period, 312 patients met the inclusion criteria and were included in the analysis. Among Xpert MTB/RIF positive cases, the radiographic patterns were classified as typical of TB, compatible of TB, and normal in 78 (70.3%), 31 (27.9%), and 2 (1.8%) patients, respectively. CXRs were classified as typical of TB, compatible of TB, and normal in 20 (10.0%), 25 (12.4%), and 152 (75.6%) patients, respectively, in Xpert MTB/RIF negative cases. **Conclusions:** We found an association between radiographic patterns and Xpert MTB/RIF results in patients with suspected pulmonary TB. CXR is still a useful and sensitive diagnostic tool, but its place at the diagnostic algorithms in the context of Xpert MTB/RIF availability warrants further discussion.

1. Revisão da literatura

1.1. Tuberculose

1.1.1. Definição

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*(MTB), patógeno descoberto por Robert Koch no início do século XIX, sendo definida sua transmissão e infecção através das vias aéreas por volta de 1950 (1, 8, 9). Apenas 10% dos humanos expostos ao MTB desenvolvem a doença e destes, 80% apresentam a forma pulmonar da infecção. Devido a sua natureza infecciosa, a complexa reação imunológica desencadeada, cronicidade e necessidade de tratamentos longos, a TB permanece como importante e desafiador problema de saúde pública (1, 2)

1.1.2. Epidemiologia

1.1.2.1. Epidemiologia no mundo

A TB ainda é considerada um grave problema de saúde pública, sendo considerada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) a doença infecciosa de maior mortalidade no mundo. Em 2015, segundo a OMS, 10,4 milhões de pessoas tiveram TB e aproximadamente 1,4 milhões morreram por causa da doença, sendo 90% adultos e 10% crianças, com leve predomínio do sexo masculino sobre o feminino, numa proporção de 1.6:1 (3, 34).

Em 2014, foi definida uma nova estratégia global de combate a TB, a fim de acabar com a doença como um problema de saúde pública até 2035. Para isso, será necessário alcançar um coeficiente de incidência inferior a 10/ 100 mil habitantes (34).

A maioria dos casos registrados em 2015 ocorreram na Ásia (61%) e na África (25%). Os seis países com maior incidência de TB em 2015 são (em ordem decrescente): Índia, Indonésia, China, Nigéria, Paquistão e África do Sul. Juntos eles correspondem a 45% do total de casos no mundo em 2015 (3, 29, 34).

Aproximadamente 11% dos casos incidentes de TB em 2015 foram em pacientes coinfectados pelo HIV. Esta proporção foi maior nos países da África, ultrapassando os 50% em partes da região sul do continente africano (3, 34).

Apesar de ainda estar alta, a incidência de TB no mundo está caindo, tanto em números absolutos quanto *per capita*. A média da taxa de redução da incidência global foi de 1.4% entre 2000 e 2015 e de 1.5% de 2014 a 2015. Esta taxa de redução precisa aumentar para cerca de 4,5% até 2020, a fim de alcançar os objetivos definidos pela OMS (29,34).

1.1.2.2. Epidemiologia no Brasil

Baseado na estratégia global definida em 2014 durante a Assembleia Mundial de Saúde, o Brasil criou o Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública, visando alcançar as metas definidas pela OMS até o ano de 2035. Entre 2007 e 2016, o coeficiente de incidência da doença no país teve uma variação média anual de cerca de - 1,7 % - em 2007 era de 37,9/ 100 mil habitantes e em 2016 o coeficiente de incidência foi de 32,4/ 100 mil habitantes (Figura 1) (3,34)

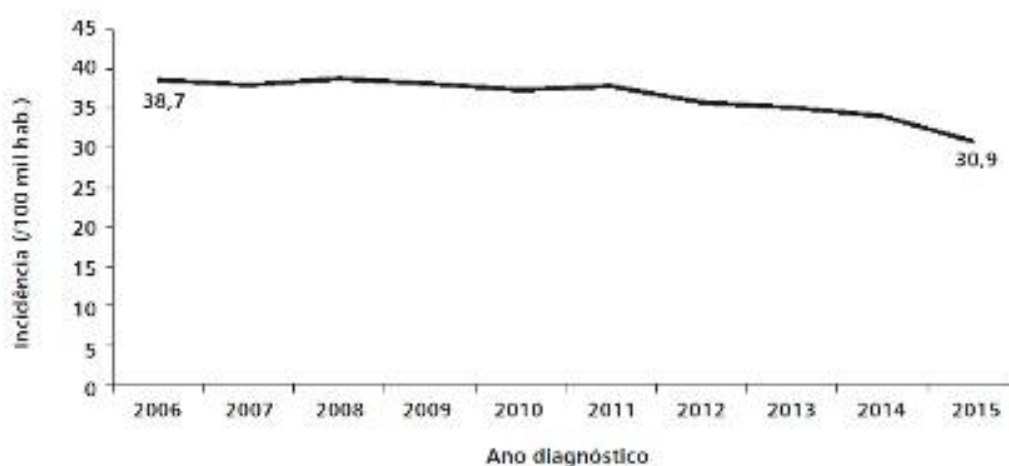


Figura 1 – Coeficiente de incidência de tuberculose no Brasil de 2007 a 2016 (Fonte: SES/MS/Sinan e IBGE/ fevereiro 2017).

Apesar de estar em queda, o coeficiente de incidência da doença TB no Brasil ainda está longe do número necessário para eliminação da mesma como problema de saúde pública no país, definido como menos de 10 casos para cada 100 mil habitantes. Para que este número possa ser alcançado, é sabido que será necessário melhorar alguns indicadores epidemiológicos e operacionais, sendo o coeficiente de incidência de AIDS um dos mais importante deles (3)

Um fato importante no Brasil é a extensa área geográfica do país e desigualdade socioeconômica, havendo, dessa forma, uma ampla variabilidade nos coeficientes de incidência da doença em diferentes estados, variando de 10,5/ 100 mil habitantes no Distrito Federal a 67,2/ 100 mil habitantes no Amazonas, em 2016. Além disso, o país possui nove estados com coeficiente de incidência maior que a média do país, são eles: Rondônia, Acre, Amazonas, Para, Ceará, Pernambuco, Rio de Janeiro, São Paulo e Rio Grande do Sul. (3,34)

Assim como o coeficiente de incidência, a mortalidade também vem caindo no Brasil, apesar de ainda apresentar índices preocupantes. No período de 2006 a 2015,

houve uma redução de 15,4%, passando de 2,6/ 100 mil habitantes para 2,2/ 100 mil habitantes, registrando em 2015, em números absolutos, 4543 óbitos pela doença (5).

Quanto ao diagnóstico da doença TB, no ano de 2016, 71,6 % dos casos novos foram confirmados com uso de critério laboratorial. Esse percentual também precisa aumentar, tendo em vista que o diagnóstico laboratorial é gratuito e disponível pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (3,5,34).

Em relação à coinfeção TB-HIV, em 2016, 73,2% dos casos novos de TB foram testados para o HIV, observando-se aumento em relação à taxa de 2015 (68,9%). Apenas 39,7% dos pacientes coinfectados fizeram uso de TARV (Terapia Antirretroviral), fato ainda mais alarmante quando avaliado dados de cada estado individualmente, variando de 14,3% em Alagoas e 70,0% no Distrito Federal (3).

Quanto ao desfecho, há um dado importante: em 2015, 71,9% dos casos novos de TB pulmonar evoluíram para a cura, taxa menor que a alcançada em 2014. Este dado merece atenção especial pelo fato de a cura da doença e não abandono do tratamento serem primordiais para a interrupção da cadeia de transmissão (3,29,34).

A tuberculose drogarresistente (TBDR) é um problema crescente, mas que vem apresentando melhora no que diz respeito ao diagnóstico e monitoramento de pacientes com a doença. Com a implantação do teste rápido molecular para tuberculose (Xpert MTB/ RIF), o diagnóstico da TBDR foi aprimorado. Segundo a OMS, em 2015 o Brasil diagnosticou 63,0% dos casos de TBDR estimados, taxa significativamente maior que no ano anterior que era de cerca de 40,0% (32, 34).

1.1.2.3. Epidemiologia no Rio Grande do Sul e Porto Alegre

O coeficiente de incidência de todas as formas de TB no Rio Grande do Sul (RS) se mantém em torno de 43,6 casos por 100 mil habitantes. Atualmente, o RS é o 7º Estado brasileiro com maior taxa de incidência no Brasil (3,4).

A taxa de cura da TB pulmonar bacilífera no RS em 2014 era uma das mais baixas do país e a taxa de abandono de tratamento estava entre as maiores do país, estimada em 15,4% neste mesmo ano. Dentre as capitais, Porto Alegre possui a maior taxa de abandono, com 25,9% em 2014. Um dos motivos mais importantes para taxas tão altas, é a dificuldade em implantar o método do Tratamento Diretamente Observado (TDO) nos municípios gaúchos. O percentual de TDO no Estado do RS em 2014 foi de apenas 24,8% e a meta definida pela secretaria de saúde é de cerca de 50,0% (29,4).

As taxas de coinfeção TB-HIV no RS ficam em torno de 20,0%, aproximadamente o dobro da média nacional. Por este motivo, torna-se imperativo a testagem para o HIV em todos os casos novos de TB, com propósito de identificar precocemente a coinfeção. Segundo o último dado disponível, de 2014, a taxa de testagem no estado é de 83,3%, sendo a meta 85,0% (3,4).

1.1.3. Patogênese

Apesar de usualmente se apresentar em sua forma pulmonar, a infecção pelo MTB é uma doença multissistêmica, que acontece através da inalação de partículas aerossol no contato interpessoal próximo (1,6). A maioria dos indivíduos que inalam o bacilo tem uma resposta imune suficiente para tornar o mesmo silente – esta condição é conhecida como TB latente, estes indivíduos imunocompetentes com a infecção latente não apresentam sintomas, nem transmitem a doença. Segundo a OMS, aproximadamente 1/3 da população mundial, apresentam a forma latente de infecção

pelo MTB (1,8). Cerca de 5-10% destes indivíduos progridem para doença ativa (TB primária). Aqueles pacientes com HIV ou alguma outra forma de imunodepressão, como neoplasias malignas ou que estejam em uso de imunossupressor, têm um risco aumentado de desenvolver a doença ativa (11,18).

O MTB tem inúmeros fatores que determinam sua virulência, sendo um deles o alto conteúdo de ácido micólico presente na cápsula externa da bactéria, que dificulta os macrófagos alveolares de realizarem a fagocitose adequadamente. Além disto, alguns dos constituintes da parede celular do MTB causam um dano direto aos macrófagos alveolares, e impedem a formação de um fagolisossoma efetivo, impedindo a adequada eliminação do MTB do organismo (1,8).

Após a exposição ao MTB, o risco de infecção depende de alguns fatores, tais quais: a distância do contato, a carga de bacilos inalada e o *status* imunológico do potencial hospedeiro (8, 20). Em caso de infecção, há dois desfechos possíveis: o mais comum, que acontece em indivíduos com boa resposta imunológica, onde há uma limitação da proliferação bacteriana, e o segundo, mais comum em crianças e pacientes imunossupressos, que é o crescimento bacteriano descontrolado e a evolução para tuberculose primária progressiva (21, 22).

A rota principal de infecção pelo MTB inicia pelos pulmões. As gotículas inaladas contendo os bacilos não são influenciadas pela defesa dos brônquios devido às suas reduzidas dimensões, alcançando os alvéolos terminais, onde são absorvidas pelas células imunes fagocíticas (macrófagos e células dendríticas) (22). O MTB também pode infectar as células não-fagocíticas, como as células M, o endotélio alveolar e os pneumócitos tipo 1 e 2. Na fase mais inicial da infecção, o MTB absorvido pelas células imunes fagocíticas, se replicam no interior delas e cruzam a barreira alveolar, se disseminando de forma sistêmica. A replicação intracelular e a disseminação simultânea

do patógeno para os linfonodos pulmonares e outros vários sítios extrapulmonares acontece antes do desenvolvimento de uma resposta imune adaptativa (21, 25).

Na grande maioria dos casos de indivíduos infectados, a resposta imune celular se torna efetiva em torno de 2 a 8 semanas após a infecção, o que cessa a multiplicação dos bacilos. Os macrófagos, linfócitos T ativados e outras células do sistema imune formam granulomas que limitam a replicação e disseminação dos bacilos. A maioria dos MTB é morta nos granulomas caseosos e, dessa forma, a progressão da doença é cessada (21) Contudo, em alguns indivíduos o patógeno não é completamente erradicado e permanece com alguns bacilos numa forma não-replicante, sendo esta condição, conhecida como TB latente. Estes bacilos podem durar uma vida inteira neste estado e após algum problema na imunidade celular do indivíduo, se tornar ativo (TB pós-primária) (21, 22, 28).

A TB é um exemplo clássico da reação de hipersensibilidade do tipo IV. Essa reação de hipersensibilidade tardia acontece através do estímulo dado pelo MTB às células do sistema imune que determinam ativação dos macrófagos tissulares. Esse processo é acelerado e sustentado devido a produção de citocinas, em especial o interferon gama (IFN-gama), as interleucinas 4 e 6 (IL -4 e IL -6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa). Estas citocinas tem importante papel na formação do granuloma tuberculoso (6, 20, 25).

A aparência do granuloma na TB tem características únicas, sendo descrito à macroscopia como com aspecto de queijo ou caseoso, fato explicado pela grande quantidade de ácido micólico contido na parede celular do MTB. Devido a este aspecto singular, o termo necrose caseosa ou caseoso é usado para descrever apenas a necrose granulomatosa causada pelo MTB (21,22)

1.1.4. Diagnóstico de tuberculose

1.1.4.1. Sinais e sintomas

Nas condições ideais, pacientes com sintomas, sinais clínicos ou exame de imagem sugestivos de TB pulmonar, devem realizar baciloscopia do escarro e cultura em meio líquido, além de raio-x do tórax. Havendo sinais de doença extrapulmonar, devem ser coletadas amostras do local suspeito, como por exemplo linfonodos e líquido do espaço pleural (1, 22, 28,31).

A TB se manifesta de diversas maneiras, variando de acordo com a forma da doença, o *status* imunológico do paciente e o sítio da infecção. A infecção na forma latente é completamente assintomática e pode durar a vida inteira. Os sinais e sintomas mais comuns da TB pulmonar incluem tosse crônica, tosse produtiva, inapetência, perda ponderal, febre, sudorese noturna e hemoptise (31). A forma extrapulmonar da doença que acontece em cerca de 10 a 42% dos pacientes, dependendo da raça, idade, presença de comorbidade, genótipo da cepa do MTB e *status* imunológico do paciente (21, 22).

A coinfeção TB-HIV tem características, sinais e sintomas particulares, dependendo do estágio da imunodeficiência adquirida. Logo após a infecção pelo HIV, o risco de TB aumenta significativamente e as manifestações da TB pulmonar neste estágio são semelhantes às de um paciente HIV negativo (13,14). Em pacientes com contagem de linfócitos T CD4 (LTCD4) menor ou igual a 200, a apresentação da doença geralmente é atípica, caracterizada por infiltrados sutis e inespecíficos nos exames de imagem, derrame pleural, linfadenopatia hilar e outras formas de tuberculose extrapulmonar. Quando a contagem de LTCD4 chega a valores muito baixos (inferior a 75), os achados pulmonares geralmente são ausentes, e geralmente o único sintoma é a

febre, caracterizando um estado de micobacteremia, com altos índices de mortalidade. (14, 15).

Outra particularidade dos indivíduos com coinfeção TB-HIV, é o uma forma subclínica da TB pulmonar, caracterizada por raio-x de tórax normal e baciloscopia no escarro negativa, em pacientes com cultura positiva. Esta forma de apresentação da doença em indivíduos coinfectados TB-HIV chega a 10% em regiões onde a TB é endêmica. Desta forma, o rastreio para TB é recomendado para todos os pacientes com HIV com intuito de identificar aqueles com doença ativa (12, 15).

1.1.4.2. Diagnóstico radiológico

O uso de exames de imagem como parte do rastreio de TB pulmonar em pacientes com alto risco podem demonstrar inúmeras alterações compatíveis com doença ativa e/ ou sequela de doença prévia. O raio-x de tórax tem um alto valor preditivo negativo para a presença de TB pulmonar ativa, com uma frequência de falsos-negativos de cerca de 1%, e 7-15% em pacientes com HIV. Apesar disto, a detecção de qualquer anormalidade no raio-x de tórax, seja ela no parênquima, na pleural ou no mediastino, não é capaz de avaliar a atividade da doença (19,23).

Durante anos, o raio-x de tórax foi usado para diagnóstico de TB pulmonar, entretanto, sabe-se que é um exame com moderada especificidade e grande variabilidade interobservador nos laudos radiológicos. Diversos estudos tentaram estimar a sensibilidade e especificidade do raio-x para diagnóstico de TB pulmonar ativa. Cohen *et al* e denBoonet *al* acharam números próximos, com uma sensibilidade variando de 73 a 79% e especificidade de 60 a 63% em indivíduos com alto risco (23,30).

A tomografia computadorizada (TC) do tórax é um método de imagem complementar para avaliar a TB pulmonar. Através dela, é possível identificar achados mais específicos que ajudam na distinção entre doença ativa e inativa, apresentando uma sensibilidade maior quando comparada a do raio-x (30). A TC do tórax tem uma efetividade de aproximadamente 80% para detecção de doença ativa e 89% para doença inativa. É um exame útil quando há dissociação clínico-radiológica ou quando os achados do raio-x de tórax são inconclusivos. Lew, *et al* demonstrou que nenhum método diagnóstico tem 100% de sensibilidade para diagnóstico de TB, sendo sugerido o diagnóstico com métodos combinados (19,23).

Por outro lado, Marais *et al* alerta para o uso excessivo de TC do tórax como método de rastreio em pacientes assintomáticos, pelo fato de poder aumentar o número de falsos-positivos para doença ativa, além das altas doses de radiação do método. O uso de TC de tórax na avaliação inicial de TB pulmonar é indicado apenas em pacientes imunocomprometidos que tem alto risco para reativação da doença (19,23).

Os achados atípicos nos exames de imagem em pacientes com TB pulmonar tem correlação com a contagem de LTCD4. Pacientes com LTCD4 menor que 200 têm uma incidência menor de lesão pulmonar cavitada e maior de linfadenopatia. Com o número crescente de pacientes imunossuprimidos, seja pela coinfeção TB-HIV ou qualquer outro tipo de situação que leve à deterioração do sistema imunológico, há um número maior de casos de TB com padrão miliar, doença extrapulmonar e doença pulmonar com apresentação atípica (22, 23, 30).

1.1.4.3. Diagnóstico microbiológico

1.1.4.3.1. Baciloscopia

Para o diagnóstico definitivo de TB ativa, é imperativa a detecção do microrganismo causador, o MTB, através da cultura em meio líquido ou sólido. Contudo, este método diagnóstico não é rápido devido à taxa lenta de crescimento do MTB (6,12). Desta forma, a baciloscopia do escarro, devido à facilidade e disponibilidade, é usada como inicial e principal método para diagnóstico de TB, entretanto, na prática clínica, esta detecção rápida e eficaz é difícil e a sensibilidade do método varia entre 60 e 80%, dependendo das condições e análise das amostras (31, 32, 34).

O exame através de microscopia direta com coloração de Ziehl-Neelsen (ZN) é o mais comumente usado para detecção de BAAR, baseado na capacidade de algumas bactérias resistirem aos métodos comuns de coloração, devido à composição com rica em lipídio da parede celular (6,31). Em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, devido ao seu baixo custo, rapidez e alto valor preditivo (>95%) para diagnóstico de TB pulmonar, este é o método mais utilizado para investigação inicial (2,6,8).

Visando aumentar a sensibilidade do método, a baciloscopia do escarro é realizada em amostras coletadas em dois momentos diferentes: uma na ocasião da primeira consulta e outra na manhã seguinte, independente do resultado da primeira. Inúmeras variantes influenciam na sensibilidade do método, como por exemplo, a não automatização do método, à qualidade do esfregaço, à adequação da coloração e à persistência e experiência do técnico que fará a leitura da lâmina. A baciloscopia do escarro também tem sensibilidade reduzida em pacientes paucibacilares, como os coinfectados TB-HIV e crianças (11, 14, 15).

1.1.4.3.2. Cultura

A identificação do MTB no meio de cultura sólido ou líquido é o teste padrão-ouro para diagnóstico de TB. As culturas em meio sólido, como Loewenstein-Jensen e Ogawa-Kudoh, têm resultados em torno de 4 a 8 semanas, e são os métodos usados de rotina pelo SUS no Brasil. Já as culturas em meio líquido são mais sensíveis e levam menos tempo para dar resultados, cerca de 1 a 3 semanas (8,11).

Além de aumentar o rendimento diagnóstico em até 40%, a cultura permite a identificação do MTB e a realização do teste de sensibilidade a drogas. Apesar de menos disponível, sempre que possível a cultura em meio líquido deve ser realizada, com intuito de reduzir o tempo para diagnóstico (22). As indicações formais para realização de cultura e testes de sensibilidade são: suspeita clínica de TB e pesquisa de BAAR no escarro negativa; suspeita de TB pulmonar no exame de imagem; casos de retratamento; pacientes HIV positivo; pacientes imunossuprimidos diversos; pacientes com suspeita de TB resistente; suspeita de TB extrapulmonar (31).

1.1.4.3.3. Xpert MTB/RIF

Em 2011, a OMS defendeu o uso universal do Xpert MTB/ RIF realizado pelo sistema GeneXpert, teste molecular rápido que detecta as sequências de DNA através de reação da polimerase em cadeia (PCR) em tempo real, e além disso detecta a resistência do MTB à rifampicina (RIF), tudo isso em cerca de duas horas. Apesar de ser a ferramenta mais avançada para diagnóstico de TB, o Xpert MTB/ RIF ainda assim é menos sensível que a cultura, porém mais sensível que a baciloscopia do escarro. (7,10).

Pesquisas realizadas em países da África, Ásia e América do Sul com cerca de 1700 indivíduos, demonstraram uma sensibilidade de aproximadamente 92% pelo

método, o que acrescenta um grande ganho quando comparado à baciloscopia. Em pacientes com baciloscopia negativa, a sensibilidade do teste em uma amostra é de 72,25%, podendo chegar a cerca de 90% se realizado em três amostras. Além disso, o teste ainda testa a resistência à rifampicina, com valores bem expressivos: 99,1% de sensibilidade e 100% de especificidade (26, 27).

Recentemente, a OMS passou a recomendar que o Xpert MTB/ RIF e/ ou cultura do escarro em paciente com suspeita de TB pulmonar que tiverem baciloscopia do escarro negativa. No Brasil, o kit Xpert MTB/RIF foi disponibilizado em 2013 em alguns estados do país, mas, no geral, ainda não é amplamente disponível (17).

Em 2014 na Índia, um estudo com 384 pacientes com sintomas de TB pulmonar, demonstrou que aproximadamente 93% dos pacientes com resultado positivo no Xpert MTB/RIF tinham alterações no RX do tórax obtido na mesma data. Além deste estudo indiano, um africano teve resultados semelhantes num mesmo estudo feito em pacientes HIV positivos (24). Estes resultados alertam para o fato de que talvez realizando os exames de forma escalonada, solicitando o RX do tórax antes da realização do teste molecular, pode haver uma redução considerável nos custos e mesmo assim não ter uma baixa significativa no rendimento diagnóstico.

2. Justificativa

A TB é um grande e importante problema de saúde pública no mundo inteiro, sendo estimado que um terço da população mundial é infectada pelo MTB. O Brasil faz parte do grupo de 22 países que juntos são responsáveis por 80% dos casos de TB mundialmente, com incidência de 32.4 casos/ 100.000 habitantes/ ano em 2016.

A OMS recomenda a baciloscopia de escarro para detecção do BAAR como método diagnóstico inicial da doença, mas o método é pouco sensível e apenas 57% dos casos novos de TB pulmonar apresentam teste positivo. A cultura tem um rendimento superior quando comparada ao exame microscópico do escarro, entretanto o tempo necessário para o resultado é alto, variando em torno de 2 a 8 semanas, o que torna o método menos útil quando o exame é necessário para ajudar na decisão terapêutica. Desta forma, o tratamento é realizado de forma empírica, baseado nos achados clínicos e radiológicos.

O teste Xpert MTB/RIF foi introduzido como método diagnóstico de TB em 2010, além de testar à resistência do patógeno a rifampicina. O método é rápido – o resultado pode ser obtido em menos de duas horas, podendo ser feito através de uma simples amostra de escarro coletada em nível ambulatorial. Recentemente, um estudo sugeriu haver uma correlação entre os achados do RX de tórax e os resultados do teste Xpert MTB/RIF, e que isso poderia ser usado para aumentar o rendimento do teste e reduzir custos, especialmente em locais com recursos limitados. Desta forma, pelo fato de ainda não existirem muito estudos corroborando tal correlação, o presente estudo tem como objetivo avaliar a associação dos achados de RX de tórax em pacientes com suspeita de TB pulmonar e o resultado do Xpert MTB/RIF.

3. Objetivos

3.1. Objetivo geral

3.1.1. Avaliar a associação dos achados radiológicos com o teste Xpert MTB/RIF em pacientes com suspeita de tuberculose pulmonar

3.2. Objetivos específicos

3.2.1. Comparar os padrões radiológicos dos casos com Xpert MTB/RIF positivo com aqueles com Xpert MTB/RIF negativo.

3.2.2. Calcular a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo da radiografia de tórax em pacientes com suspeita de TB, considerando a cultura como padrão-ouro.

Referências da Revisão da Literatura

1. Campos HS, Tuberculosis: etiopathogenesis and clinical presentations, *Pulmão RJ*. 2006;15(1):29-35.
2. Adigun, R., Associate, M. P. H., Bhimji, S., Pharm, B., & Retired, C. I. Tuberculosis; NCBI Bookshelf 2017; 1-9.
3. Ministério da Saúde – Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. Indicadores prioritários para o monitoramento do Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública no Brasil, 2017.
4. Secretaria de Saúde do Estado do Rio Grande do Sul. Plano Estadual de Saúde 2016-2019, 2016. Disponível em www.saude.rs.gov.br.
5. Ministério da Saúde. Brasil Livre da Tuberculose. Plano nacional pelo fim da tuberculose como problema de saúde pública. 2017. Disponível em: www.editora.saude.gov.br.
6. Ahmad, S. Pathogenesis , Immunology , and Diagnosis of Latent Mycobacterium tuberculosis Infection. *Clinical and Developmental Immunology*, 2011.
7. Albert, H., Nathavitharana, R. R., Isaacs, C., Pai, M., Denkinger, C. M., & Boehme, C. C. Development , roll-out and impact of Xpert have we learnt and how can we do better ?, *Eur Respir J* 2016 516–525.
8. Knechel, N. A..Tuberculosis: Pathophysiology, Clinical Features, and Diagnosis, *Critical Care Nurse*, 2009 29(2).

9. Barberis, I., Bragazzi, N. L., Galluzzo, L., & Martini, M. The history of tuberculosis: from the first historical records to the isolation of Koch's bacillus, *J Prev Med Hyg*, 2017, 9–12.
10. Cambau, E. Mycobacterium tuberculosis drug resistance testing: challenges, recent developments and perspectives. *Clinical Microbiology and Infection*, 2016
11. Fogel, N. Tuberculosis: A disease without boundaries. *Tuberculosis*, 95(5), 527–531.
12. Horsburgh, C. R., Tuberculosis, *Eur Respir Rev*, 2014, 36–39.
13. Keshavjee, S., & Farmer, P. E. Tuberculosis, Drug Resistance, and the History of Modern Medicine, *N Engl J Med*, 2012, 931–936.
14. Lee, S. H., & Ph, D. Tuberculosis Infection and Latent Tuberculosis, *Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 2016, 3536, 201–206.
15. Leylabadlo, H. E., Sc, M., Kafil, H. S., Ph, D., Yousefi, M., Ph, D. Pulmonary Tuberculosis Diagnosis: Where We Are?, *Tuberculosis and Respiratory Disease*, 2016, 3536, 134–142.
16. Mthiyane, T., & Wilson, D. Assessing the utility of Xpert MTB / RIF as a screening tool for patients admitted to medical wards in South Africa. *Nature Publishing Group*, 2015, 1–8.
17. Ministério da Saúde; PROPOSTA DE INCORPORAÇÃO DO XPRT MTB / RIF COMO TESTE PARA DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE E PARA INDICAÇÃO DE RESISTÊNCIA, 2012.
18. Philips, J. A., & Ernst, J. D. Tuberculosis Pathogenesis and Immunity. *Annu Rev Pathol Mech Dis*, 2012.

19. Piccazzo, R., Paparo, F., Garlaschi, G., Piccazzo, R., Paparo, F., & Garlaschi, G. Diagnostic Accuracy of Chest Radiography for the Diagnosis of Tuberculosis (TB) and Its Role in the Detection of Latent TB Infection : a Systematic Review. *The Journal of Rheumatology*, 2014.
20. Schito, M., Migliori, G. B., Fletcher, H. A., Mcnerney, R., Centis, R., Ambrosio, L. D., Zumla, A. Perspectives on Advances in Tuberculosis Diagnostics , Drugs , and Vaccines, *Clinical Infectious Diseases*, 2015, 61(Suppl 3).
21. Schluger, N. W. Centennial Review The Pathogenesis of Tuberculosis The First One Hundred (and Twenty-Three) Years, *Am J Resp Cell Mol Biol*, 2005,32, 251–256.
22. Shingadia, C. D., Lutsar, I., Nascimento-carvalho, C., Syrogiannopoulos, G., & Shingadia, D. The Diagnosis of Tuberculosis, 2012, 31(3), 302–305.
23. Skoura, E., Zumla, A., & Bomanji, J., Diseases Imaging in tuberculosis. *International Journal of Infectious Diseases*, 2015, 32, 87–93.
24. Somashekar, N., Chadha, V. K., Praseeja, P., Sharada, M. A., Chandrakala, G. R., & Srivastava, R. Role of pre-Xpert W screening using chest X-ray in early diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis, *Int J Tuberc Lungs Dis*, 2014, 1243–1244.
25. Torrelles, J. B., & Schlesinger, L. S. Integrating Lung Physiology , Immunology , and Tuberculosis. *Trends in Microbiology*, 2017, 1–10.
26. World Health Organization. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system : policy statement. Geneva: World Health Organization; 2011. Disponível em: www.who.int.

27. World Health Organization, Stop TB Department. - UPDATE - Implementation and roll-out of Xpert MTB/RIF. 2012 [updated 28 September 2016]. Disponível em:
<http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/Xpert%20MTBRIF%20UPDATE%20February%202012.pdf>.
28. World Health Organization. Stop TB Dept., World Health Organization. Dept. of HIV/AIDS., WHO Expert Group on Smear-Negative Tuberculosis. Improving the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary and extrapulmonary tuberculosis among adults and adolescents : recommendations for HIV-prevalent and resource-constrained settings. Geneva: *World Health Organization*; 2007. Disponível em: www.who.int.
29. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose 2011. Disponível em: www.saude.gov.br.
30. Getahun H, Harrington M, O'Brien R, Nunn P. Diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in people with HIV infection or AIDS in resource-constrained settings: informing urgent policy changes. *Lancet*. 2007;369(9578):2042-9.
31. Conde et al; III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, *J Bras Pneumol*, 2009, 35(10):1018-1048.
32. World Health Organization. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017. Disponível em www.who.int.
33. Heidebrecht, C. L., Podewils, L. J., Pym, A. S., Cohen, T., Mithiyane, T., Wilson, D., Assessing the utility of Xpert MTB/ RIF as a screening tool for patients admitted to medical wards in South America, *Scientific Reports*, 2016, 6:19391.

34. World Health Organization. Global tuberculosis report 2016. Disponível em:
www.who.int.

4. Artigo em Inglês

Title: Association of radiological findings with the Xpert MTB/RIF test in patients with suspected pulmonary tuberculosis.

Authors: Wilson Oliveira Ezequiel Neto¹, Giovana Rodrigues Pereira^{1,2}, Márcia Silva Barbosa³, Natan José Dutra Dias⁴, Denise Rossato Silva^{1,5}.

¹Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

²Sector de Tuberculose, Laboratório Municipal de Alvorada, Alvorada, Brasil

³Microbiologia, Faculdade Factum, Porto Alegre, Brasil

⁴Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil.

⁵Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Corresponding author:

Denise Rossato Silva.

Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350, 2º andar

Porto Alegre, RS CEP 90.035-003

Phone: 55-51-33598241 Fax : 55-51-33598000

Email: denise.rossato@terra.com.br

ABSTRACT

Background: Tuberculosis (TB) treatment is often carried out empirically, based on clinical and radiological findings. Chest X-ray (CXR) has good sensitivity but poor specificity in TB diagnosis. Xpert MTB/RIF is increasingly used in many countries as the initial diagnostic test for TB. The aim of the present study was to evaluate the association of radiological findings with the Xpert MTB/RIF test in patients with suspected pulmonary TB. **Methods:** Cross-sectional study in an outpatient TB clinic. Sputum AFB smear, culture, Xpert MTB/RIF and CXR were collected in patients with suspected pulmonary TB. **Results:** During the study period, 312 patients met the inclusion criteria and were included in the analysis. Among Xpert MTB/RIF positive cases, the radiographic patterns were classified as typical of TB, compatible of TB, and normal in 78 (70.3%), 31 (27.9%), and 2 (1.8%) patients, respectively. CXRs were classified as typical of TB, compatible of TB, and normal in 20 (10.0%), 25 (12.4%), and 152 (75.6%) patients, respectively, in Xpert MTB/RIF negative cases. **Conclusions:** We found an association between radiographic patterns and Xpert MTB/RIF results in patients with suspected pulmonary TB. CXR is still a useful and sensitive diagnostic tool, but its place at the diagnostic algorithms in the context of Xpert MTB/RIF availability warrants further discussion.

Keywords: tuberculosis; chest radiography; diagnosis; Xpert MTB/RIF

INTRODUCTION

Tuberculosis (TB) is a major public health problem worldwide, particularly in low and middle income countries. It is estimated that one third of the world population is infected with *Mycobacterium tuberculosis*. Brazil is in 18th place among the 22 countries that collectively account for 80% of TB cases globally, with reported incidence of 32.4 cases/100,000 inhabitants/year in 2016 (1;2).

For TB diagnosis, the World Health Organization (WHO) recommends initial smear microscopy for the detection of acid-fast bacilli (AFB). However, this is not a sensitive technique, and only 57% of new cases of pulmonary TB reported were smear-positive (2). Sputum culture for mycobacteria has higher diagnostic yield in comparison with smear microscopy. Nevertheless, culture is more time-consuming in its results – the turn-around time is about 2-8 weeks – so it is less useful to guide the clinical decision-making process (3). Thus the treatment is often carried out empirically, based on clinical and radiological findings.

Xpert MTB/RIF assay has been introduced for the diagnosis of TB and rifampicin resistance in 2010. The assay can be performed directly from a clinical sputum sample or from a decontaminated sputum pellet and can generally be completed in less than two hours. Xpert is increasingly used in many countries as the initial diagnostic test for TB (4;5). One study suggested that chest X-ray (CXR) as a triage for Xpert testing in resource-limited settings could increase throughput while missing few cases of active TB and reducing diagnostic costs (6). Therefore, the aim of the present study was to evaluate the association of radiological findings with the Xpert MTB/RIF test in patients with suspected pulmonary TB.

METHODS

STUDY DESIGN AND LOCATION

We conducted a cross-sectional study 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 (1). The study was approved by the Ethics Committee in January 15th, 2016 (number 16-0063).

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 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 (3).

DATA COLLECTION

The following data were collected from patient records using a standardized data extraction tool: demographic data (sex, age, race), and medical history (symptoms, presence of comorbidities, and treatment outcome [cure, dropout, death]).

Sputum smears were stained by Ziehl-Neelsen (ZN) staining technique for the detection of AFB, and culture was performed using the Ogawa-Kudoh method. For Xpert MTB/RIF, 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 10⁶-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 low, medium or high) and susceptible or resistant to rifampicin.

One radiologist analyzed the CXRs and classified them 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 (7).

STATISTICAL ANALYSIS

Data analysis was performed using SPSS 18.0 (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, Illinois). 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. Sample size calculation for the comparison between Xpert MTB/RIF positive and Xpert MTB/RIF negative groups

was based on a previous study (8). Considering 90% of power and a 95% confidence level, we estimated a sample size of at least 83 patients per group.

RESULTS

During the study period, 312 patients met the inclusion criteria and were included in the analysis. The characteristics of the study population are shown in Table 1. The mean age of all patients was 50.9 ± 15.9 years, 60.3% were males, and 77.9% were white. Forty-one patients (13.1%) were HIV positive and 64 (20.5%) had diabetes mellitus. The most frequent symptoms were cough (97.1%), weight loss (58.9%), night sweats (32.1%), and fever (22.4%). The radiographic patterns were classified as typical of TB, compatible of TB, and normal in 98 (31.4%), 56 (17.9%), and 154 (49.4%) patients, respectively. Sputum AFB smears and culture were positives in 91 (29.2%) and 78 (25.0%) patients, respectively. Xpert MTB/RIF was positive (detected) in 111 (35.6%) patients, and RIF resistance was detected in 4 (1.3%) patients.

Table 2 shows the comparisons of radiographic patterns between Xpert MTB/RIF positive and negative cases. Among Xpert MTB/RIF positive cases, the radiographic patterns were classified as typical of TB, compatible of TB, and normal in 78 (70.3%), 31 (27.9%), and 2 (1.8%) patients, respectively. One patient with Xpert MTB/RIF positive and normal CXR was HIV negative, with sputum AFB smears and culture negatives, Xpert MTB/RIF detected (very low) with no RIF resistance. This patient was treated for 6 months with rifampicin, isoniazid, pyrazinamide and ethambutol, and was considered cured at the end of treatment. The other patient with Xpert MTB/RIF positive and normal CXR was HIV positive, with sputum AFB smears negative, culture positive, and Xpert MTB/RIF detected (very low) with no RIF

resistance. This patient started treatment with rifampicin, isoniazid, pyrazinamide and ethambutol, but at the second month of treatment it was detected resistance to rifampicina and isoniazid on a culture, and TB-MDR treatment was initiated.

CXRs were classified as typical of TB, compatible of TB, and normal in 20 (10.0%), 25 (12.4%), and 152 (75.6%) patients, respectively, in Xpert MTB/RIF negative cases. Among the 20 patients with CXR typical of TB and Xpert MTB/RIF negative, 18 patients were treated for TB based on clinical and radiological findings; out of these patients, the outcome was cure in 17 cases and death in 1 case. Among the 25 patients with CXR compatible with TB and Xpert MTB/RIF negative, 23 patients were treated for TB based on clinical and radiological findings; out of these patients, the outcome was cure in 21 cases and death in 2 cases.

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 95.4-100.0), 85.9% (95% CI 80.8-90.1), 70.3% (95% CI 63.3-76.4), and 100.0% (95% CI 96.1-100.0), respectively. For CXR, the sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value were 98.7% (95% CI 93.1-99.9), 65.4% (95% CI 58.9-71.5), 48.7% (95% CI 44.3-53.2), and 99.4% (95% CI 95.6-99.9), respectively.

Table 1.Characteristics of study patients.

Characteristics	n=312
Demographic characteristics	
Age, yr	50.9 ± 15.9
Male sex	188 (60.3)
White race	243 (77.9)
Symptoms	
Cough	303 (97.1)
Weightloss	184 (58.9)
Dyspnea	54 (17.3)
Fever	70 (22.4)
Night sweats	100 (32.1)
Hemoptysis	11 (3.5)
Duration of symptoms, days	35.0 (30.0-60.0)
Comorbidities	
HIV positive	41 (13.1)
Diabetes mellitus	64 (20.5)
Radiographic patterns	
Typical of TB	98 (31.4)
Compatible with TB	56 (17.9)
Normal	154 (49.4)
AFB smear positive	91 (29.2)
Culture positive	78 (25.0)
Xpert MTB/RIF positive (detected)	111 (35.6)
RIF resistance	4 (1.3)

*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.

Table 2. Comparison of radiographic patterns between Xpert MTB/RIF positive and negative cases.

Characteristics	Xpert MTB/RIF	Xpert MTB/RIF	p value
	positive n=111	negative n=201	
Radiographic patterns			
Typical of TB	78 (70.3)	20 (10.0)	<0.0001
Compatible with TB	31 (27.9)	25 (12.4)	0.001
Normal	2 (1.8)	152 (75.6)	<0.0001

*Data are presented as n/N (%): number of cases with characteristic/total number of cases (percentage), TB: tuberculosis; MTB: Mycobacterium tuberculosis. RIF: rifampicin.

DISCUSSION

In the present study, we demonstrated the association of radiological findings with the Xpert MTB/RIF test in patients with suspected pulmonary TB. In patients with Xpert MTB/RIF positive, CXRs were classified as typical or compatible of TB in the majority of cases (70.3% and 27.9%, respectively). In patients with Xpert MTB/RIF negative, CXRs were classified as normal in 75.6%.

For many years, WHO has recommended CXR as a diagnostic tool to be used as a complementary part of the clinical diagnosis of bacteriologically negative TB, usually placed at the end of diagnostic algorithms. More recently, CXR has been promoted as a useful tool that can be placed early in screening and triaging algorithms, since numerous national TB prevalence surveys have demonstrated that CXR is the most sensitive screening tool for pulmonary TB. However, there is considerable intra- and interobserver CXR's interpretation. Moreover, CXR has poor specificity, and many

CXR abnormalities that are consistent with pulmonary TB are seen also in several other lung diseases (9). Indeed, we found a high sensitivity (98.7%) and a low specificity (65.4%) for CXR in our study.

Despite the known limitations of CXR, in a recent study (10), the authors demonstrated that where skills and resources permit, screening for active TB clinically (symptoms, examination and CXR) may be the most effective strategy, reserving Xpert MTB/RIF for confirmatory testing. Another study similarly suggested using CXR as a triage for Xpert MTB/RIF testing to reduce diagnostic costs in resource-constrained settings (6).

In our study, most of Xpert MTB/RIF positive cases had a CXR typical or compatible with TB. In patients in whom TB was suspected based on symptoms, but sputum AFB smears was negative and CXR was normal (n=154), Xpert yielded only two additional TB cases. In the first case, the patient was treated and considered cured after 6 months and, taking into account his symptoms, he may have been treated for TB even in the absence of Xpert MTB/RIF result. The second case was a HIV patient with smear-negative, culture positive TB. It is well known that in patients with HIV, findings on chest radiography can be normal in 25–50% of patients with TB confirmed with bacteriological testing (11;12). In this case, Xpert MTB/RIF was useful, facilitating earlier diagnosis and reducing time-to- initiation of TB treatment. However, RIF resistance was not detected by Xpert and after two months of treatment the patient was diagnosed with MDR-TB by culture. Probably, as the concentration of MTB in the sample was very low, resistance could not be determined due to insufficient data collected to interpret resistance-related signals.

In patients with Xpert MTB/RIF negative, we found that CXRs were classified as normal in most cases. Among patients with CXR typical or compatible of TB, and

Xpert MTB/RIF negative, 41/45 started treatment based on clinical symptoms. In tuberculosis-endemic settings, patients are often treated empirically, based on clinical manifestations or tests like chest radiography (13). In our study, a large proportion of patients of suspected pulmonary TB were Xpert MTB/RIF negative, and, in spite of that, had a presumptive diagnosis of TB and started treatment. Some studies (14-17) have demonstrated that empirical treatment occurs less frequently when Xpert is available. However, our results are in agreement with studies (15;16) indicating that empirical treatment occurs despite of Xpert availability.

One of the limitations of this study is that we recruited patients from a single outpatient TB clinic; however, we think the results may apply to other settings with similar TB incidence. Furthermore, the present study did not allow us to identify differences in the period before and after the introduction of Xpert MTB/RIF, like time to initiation of treatment and rates of empirical treatment. In spite of these concerns, the knowledge of radiographic patterns among patients with Xpert MTB/RIF positive and negative is important to establish a role of both tests in TB diagnosis flowchart.

In conclusion, we found an association between radiographic patterns and Xpert MTB/RIF results in patients with suspected pulmonary TB. CXR is still a useful and sensitive diagnostic tool, but its place at the diagnostic algorithms in the context of Xpert MTB/RIF availability warrants further discussion.

REFERENCES

1. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico. 2017. Available at: www.saude.gov.br.
2. World Health Organization. WHO Report. 2017. Available at: www.who.int.
3. Conde MB, Melo FA, Marques AM, Cardoso NC, Pinheiro VG, Dalcin PT et al. III Brazilian Thoracic Association Guidelines on tuberculosis. *J Bras Pneumol* 2009; 35(10):1018-1048.
4. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, Nicol MP, Shenai S, Krapp F et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med* 2010; 363(11):1005-1015.
5. World Health Organization. Tuberculosis diagnostics: Xpert MTB/RIF test rollout update. 2017. Available at: www.who.int.
6. Philipsen RH, Sanchez CI, Maduskar P, Melendez J, Peters-Bax L, Peter JG et al. Automated chest-radiography as a triage for Xpert testing in resource-constrained settings: a prospective study of diagnostic accuracy and costs. *Sci Rep* 2015; 5:12215.
7. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. This official statement of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This statement was endorsed by the Council of the Infectious Disease Society of America, September 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(4 Pt 1):1376-1395.
8. Wekesa C, Kirenga BJ, Joloba ML, Bwanga F, Katamba A, Kanya MR. Chest X-ray vs. Xpert(R) MTB/RIF assay for the diagnosis of sputum smear-negative tuberculosis in Uganda. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014; 18(2):216-219.

9. World Health Organization. Chest radiography in tuberculosis detection. 2017. Available at: www.who.int.
10. Heidebrecht CL, Podewils LJ, Pym AS, Cohen T, Mthiyane T, Wilson D. Assessing the utility of Xpert((R)) MTB/RIF as a screening tool for patients admitted to medical wards in South Africa. *Sci Rep* 2016; 6:19391.
11. Pedro-Botet J, Gutierrez J, Miralles R, Coll J, Rubies-Prat J. Pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients with normal chest radiographs. *AIDS* 1992; 6(1):91-93.
12. Perlman DC, el-Sadr WM, Nelson ET, Matts JP, Telzak EE, Salomon N et al. Variation of chest radiographic patterns in pulmonary tuberculosis by degree of human immunodeficiency virus-related immunosuppression. The Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA). The AIDS Clinical Trials Group (ACTG). *Clin Infect Dis* 1997; 25(2):242-246.
13. Theron G, Pooran A, Peter J, van Zyl-Smit R, Kumar MH, Meldau R et al. Do adjunct tuberculosis tests, when combined with Xpert MTB/RIF, improve accuracy and the cost of diagnosis in a resource-poor setting? *Eur Respir J* 2012; 40(1):161-168.
14. Churchyard GJ, Stevens WS, Mametja LD, McCarthy KM, Chihota V, Nicol MP et al. Xpert MTB/RIF versus sputum microscopy as the initial diagnostic test for tuberculosis: a cluster-randomised trial embedded in South African roll-out of Xpert MTB/RIF. *Lancet Glob Health* 2015; 3(8):e450-e457.
15. Theron G, Peter J, Meldau R, Khalfey H, Gina P, Matinyena B et al. Accuracy and impact of Xpert MTB/RIF for the diagnosis of smear-negative or sputum-scarce tuberculosis using bronchoalveolar lavage fluid. *Thorax* 2013; 68(11):1043-1051.

16. Theron G, Zijenah L, Chanda D, Clowes P, Rachow A, Lesosky M et al. Feasibility, accuracy, and clinical effect of point-of-care Xpert MTB/RIF testing for tuberculosis in primary-care settings in Africa: a multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet* 2014; 383(9915):424-435.
17. Yoon C, Cattamanchi A, Davis JL, Worodria W, den BS, Kalema N et al. Impact of Xpert MTB/RIF testing on tuberculosis management and outcomes in hospitalized patients in Uganda. *PLoS One* 2012; 7(11):e48599.

5. Conclusão

Em conclusão, nosso estudo demonstrou que há uma correlação entre os achados radiológicos no RX de tórax de pacientes com suspeita de tuberculose pulmonar e o resultado do Xpert MTB/RIF. Dentre os pacientes com Xpert MTB/RIF negativo, os RX de tórax foram classificados como típico de TB, compatível com TB e normal em 10.0%, 12.4% e normal em 75.6%, respectivamente. Estes resultados concordam com os outros estudos, no fato que de há correlação entre os resultados dos testes e que, pela maior acessibilidade e menor custo, este pode ser usado como método de triagem e investigação inicial.

6. Considerações finais

No presente estudo demonstramos a associação dos achados radiológicos do RX de tórax com o teste Xpert MTB/RIF em pacientes com suspeita clínica de TB pulmonar. Em pacientes com teste Xpert MTB/RIF negativo, 75.6% tiveram RX de tórax foram considerados normais. Por muito tempo o RX de tórax vem sendo usado como ferramenta complementar no diagnóstico de TB pulmonar, entretanto estudos recentes demonstraram que devido a sua alta sensibilidade para detecção de doença ativa, este exame pode ser usado como método inicial de triagem para pacientes suspeitos, deixando o Xpert MTB/RIF para fins de confirmação diagnóstica. Esta medida pode ter impacto significativo nos custos, principalmente em países com recursos limitados, e apesar das limitações dos estudos sobre o assunto, deve ser mais discutido para fins de otimização dos algoritmos diagnósticos.