

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

DISSERTAÇÃO

**ASSOCIAÇÃO DO VALOR DO LIMIAR DO CICLO DO TESTE XPERT MTB/RIF
COM A BACILOSCOPIA DE ESCARRO EM PACIENTES COM TUBERCULOSE**

Gabriela Carpin Pagano

Porto Alegre, 2020
Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós Graduação em Ciências Pneumológicas

**ASSOCIAÇÃO DO VALOR DO LIMIAR DO CICLO DO TESTE XPERT MTB/RIF
COM A BACILOSCOPIA DE ESCARRO EM PACIENTES COM TUBERCULOSE**

Gabriela Carpin Pagano

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

Orientadora: Prof^ª Dra. Denise Rossato Silva

Porto Alegre, 2020

Dedicatória

Dedico este trabalho à minha família.

Agradecimentos

Gostaria primeiramente de agradecer a minha orientadora, Professora Denise Rossato Silva, por toda a paciência e empenho durante todo o período e por me incentivar a concluir o mestrado.

Agradeço a minha família e amigos pelo apoio incondicional que me deram, especialmente aos meus pais, irmãos, meu esposo e meu filho, ainda em meu ventre.

Sumário

Lista de abreviaturas.....	8
Resumo.....	9
Abstract.....	10
1. Introdução.....	11
2. Revisão da literatura.....	12
2.1. Tuberculose.....	12
2.1.1. Definição.....	13
2.1.2. Epidemiologia	13
2.1.2.1. Epidemiologia no mundo.....	13
2.1.2.2. Epidemiologia no Brasil.....	13
2.1.2.3. Epidemiologia no Rio Grande do Sul e Porto Alegre	14
2.1.3. Patogênese.....	14
2.1.4. Diagnóstico de tuberculose.....	15
2.1.4.1. Sinais e sintomas.....	15
2.1.4.2. Diagnóstico radiológico.....	17
2.1.4.3. Diagnóstico microbiológico.....	18
2.1.4.3.1. Baciloscopia.....	18
2.1.4.3.2. Cultura.....	19
2.1.4.3.3. Xpert MTB/RIF.....	19
3. Justificativa.....	20
4. Objetivos.....	20
4.1. Objetivo geral.....	20
4.2. Objetivos específicos.....	20

Referências.....	21
5. Artigo.....	24
5.1. Associação do valor do limiar do ciclo do teste Xpert MTB/RIF com a baciloscopia de escarro em pacientes com tuberculose.....	24
6. Conclusão.....	36
7. Considerações finais.....	37

Lista de Abreviaturas

BAAR: Bacilo Álcool-Ácido Resistente

BK: Bacilo de Koch

HIV: Vírus da imunodeficiência adquirida

TB: Tuberculose

RESUMO

Objetivos: Considerando a recomendação atual da Organização Mundial da Saúde de substituir a baciloscopia de escarro pelo Xpert como um teste diagnóstico inicial para tuberculose (TB), o valor do limiar de ciclo (CT) do Xpert pode ser a única maneira de avaliar a carga bacilar. O objetivo deste estudo foi avaliar a associação do CT do teste Xpert com a baciloscopia do escarro, e avaliar a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo do CT.

Métodos: Estudo transversal, com coleta de dados prospectiva, em um ambulatório de TB. Foram incluídos na análise apenas os pacientes com Xpert MTB/RIF detectado, para que seja possível a avaliação do CT.

Resultados: Durante o período do estudo, 407 pacientes realizaram o teste Xpert MTB/RIF; destes, 150 tiveram o resultado Xpert MTB/RIF detectado e foram incluídos no estudo. Nos pacientes com baciloscopia de escarro positiva a média do CT foi de $17,8 \pm 4,8$ e naqueles com baciloscopia de escarro negativa a média do CT foi de $22,3 \pm 6,7$ ($p=0,002$). Considerando a baciloscopia de escarro como padrão-ouro para detecção da carga bacilar, a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo do CT do Xpert MTB/RIF (ponto de corte do CT: 22,7) foram 83,6%, 60,7%, 90,3% e 45,9%, respectivamente.

Conclusões: Os valores do CT do Xpert MTB/RIF estão associados com a baciloscopia de escarro, com valores de CT menores nos pacientes com baciloscopia positiva. O ponto de corte do valor do CT de 22,7 mostrou um bom valor preditivo para positividade do escarro.

Palavras-chave: tuberculose; diagnóstico; Xpert MTB/RIF; limiar do ciclo; Mycobacterium tuberculosis; teste molecular

ABSTRACT

Objectives: Considering the current recommendation of the World Health Organization to replace sputum smear microscopy with Xpert as an initial diagnostic test for tuberculosis (TB), the Xpert cycle threshold (CT) value may be the only way to assess the burden bacillary. The aim of this study was to assess the association of the CT of the Xpert test with sputum smear microscopy, and to assess the sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of the CT. **Methods:** Cross-sectional study, with prospective data collection, in a TB clinic. Only patients with detected Xpert MTB/RIF were included in the analysis, so that CT evaluation is possible. **Results:** During the study period, 407 patients underwent the Xpert MTB/RIF test; of these, 150 had the Xpert MTB/RIF result detected and were included in the study. In patients with positive sputum smear microscopy the mean CT was 17.8 ± 4.8 and in those with negative sputum smear microscopy the mean CT was 22.3 ± 6.7 ($p=0.002$). Considering sputum smear microscopy as the gold standard for detecting bacillary load, sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of the CT of the Xpert MTB/RIF (cutoff point of the CT: 22.7) were 83.6% , 60.7%, 90.3% and 45.9%, respectively. **Conclusions:** Xpert MTB/RIF CT values are associated with sputum smear microscopy, with lower CT values in patients with positive smear microscopy. The cut-off point for the CT value of 22.7 showed a good predictive value for sputum positivity.

Keywords: tuberculosis; diagnosis; Xpert MTB/RIF; cycle threshold; Mycobacterium tuberculosis; molecular test

1. Introdução

Em dezembro de 2010, a Organização Mundial da Saúde (OMS) endossou o uso do Xpert MTB/RIF em países com alta carga de tuberculose (TB), considerando-o uma tecnologia capaz de revolucionar o diagnóstico e tratamento da doença (1). O Xpert MTB/RIF é um PCR em tempo real totalmente automatizado que detecta *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) e resistência à rifampicina em menos de 2 horas, com uma sensibilidade de 95% e uma especificidade de 98% em amostras com baciloscopia de escarro positiva (2). Os resultados do teste são gerados automaticamente e relatados como MTB detectado ou não detectado (com estimativas semiquantitativas da concentração de MTB relatada como baixa, média ou alta) e sensível ou resistente à rifampicina. O teste também fornece o valor do limiar de ciclo (CT), que reflete o número de ciclos de PCR necessários para detectar MTB. Cada ciclo representa aproximadamente 50% menos material do que o anterior, proporcionando assim um resultado semiquantitativo da carga bacilar, com valores de CT mais elevados refletindo menor carga bacilar (3).

Considerando a recomendação atual da OMS de substituir a baciloscopia de escarro pelo Xpert como um teste diagnóstico inicial para TB, e que a cultura leva tempo para fornecer resultados, o CT do teste Xpert pode ser a única maneira de avaliar a carga bacilar (4–7). Além disso, o CT pode ser utilizado para identificar os pacientes mais infecciosos e, assim, priorizar a avaliação dos contatos (5). Portanto, o objetivo deste estudo é avaliar a associação do valor CT do teste Xpert MTB/RIF com a baciloscopia do escarro em pacientes com TB, e avaliar a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo do CT do Xpert MTB/RIF.

2. Revisão da Literatura

2.1. Tuberculose

2.1.1. Definição

A tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa transmitida pelo *Mycobacterium tuberculosis*, também conhecido como bacilo de Koch. Com a descoberta do bacilo de Koch, em 1882 pelo médico Robert Koch, muitas estratégias foram traçadas para encontrar uma substância que combatesse a bactéria causadora da TB. Outros bacilos que integram o complexo *Mycobacterium tuberculosis* também podem causar a tuberculose, são eles: *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canetti*, *M. microti*, *M. pinnipedi* e *M. caprae* (2, 13).

A TB afeta prioritariamente os pulmões, embora possa acometer outros órgãos e/ou sistemas. A apresentação da TB na forma pulmonar, além de ser mais frequente, é também a mais relevante para a saúde pública, pois é a forma pulmonar bacilífera, a responsável pela manutenção da cadeia de transmissão da doença. A apresentação da TB na forma extrapulmonar, ocorre mais frequentemente em pessoas que vivem com HIV, especialmente aquelas com comprometimento imunológico (2, 3, 12).

A tuberculose é uma doença de transmissão aérea, e é transmitida a partir da inalação de gotículas liberadas no ar, os aerossóis, oriundos das vias aéreas durante a fala, espirro ou tosse expelidos das pessoas com TB ativa, pulmonar ou laríngea, que dispersam no ar partículas em forma de aerossóis contendo bacilos. Os bacilos são sensíveis à luz solar, e a circulação de ar possibilita a dispersão das partículas infectantes. Com isso, ambientes ventilados e com luz natural direta diminuem o risco de transmissão da TB (2). Porém, se a inalação acontecer, a probabilidade da pessoa se contaminar e evoluir para a doença é estimada em apenas 10%. Este fato está relacionado a fatores ligados à carga bacteriana e o sistema imunológico de cada indivíduo que definem a probabilidade do acometimento da TB (2, 13).

2.1.2. Epidemiologia

2.1.2.1. Epidemiologia no mundo

Todos os anos, 10 milhões de pessoas são acometidas pela TB no mundo. Apesar de ser uma doença evitável e curável, 1,5 milhão de pessoas morrem de tuberculose a cada ano. Além disso, a TB é a principal causa de morte de pessoas com diagnóstico de HIV e também um dos principais contribuintes para a resistência antimicrobiana (1, 4). Estima-se que cerca de um quarto da população mundial esteja infectada pela TB. Apenas 5 a 15% dessas pessoas ficarão doentes com tuberculose ativa (1).

Os países que as pessoas mais adoecem de TB são aqueles com renda baixa e média, contudo, países com renda alta também são atingidos. Cerca de metade de todas as pessoas com TB podem ser encontradas em 8 países: Bangladesh, China, Índia, Indonésia, Nigéria, Paquistão, Filipinas e África do Sul. Observa-se que as regiões da África e da Ásia são as que apresentam maior risco para o adoecimento. O progresso global para o enfrentamento da doença depende de avanços na prevenção e no cuidado ao paciente em todos os países de alta carga de tuberculose, entre eles o Brasil (1).

2.1.2.2. Epidemiologia no Brasil

No Brasil, em 2019, foram diagnosticados 73.864 casos novos de TB, o que correspondeu a um coeficiente de incidência de 35,0 casos/100 mil habitantes. A taxa de mortalidade caiu 8% na última década. Entre 2010 e 2016 observou-se uma tendência de queda, porém o coeficiente de incidência da TB no país aumentou nos anos de 2017 e 2018 em relação ao período anterior. Nesses dois anos, houve uma tendência de queda na incidência entre os maiores de 65 anos, e de aumento na incidência nos menores de 10 anos e nos de 10 a 64 anos (2, 4).

No ano de 2018, foram registrados 4.490 óbitos em decorrência da TB no Brasil, o que equivale a um coeficiente de mortalidade de 2,2 óbitos/100 mil hab. Neste mesmo ano, nove estados brasileiros apresentaram coeficiente de mortalidade por TB próximo ou superior ao

coeficiente do país, foram eles: Amazonas, Rio de Janeiro, Pernambuco, Rio Grande do Sul, Pará, Maranhão, Rio Grande do Norte, Ceará e Acre (4).

2.1.2.3. Epidemiologia no Rio Grande do Sul

No ano de 2019, foram notificados 5.224 casos novos de tuberculose no Rio Grande do Sul (RS), ou seja, aqueles que nunca tiveram diagnóstico de tuberculose, ou nunca utilizaram medicamento antituberculose ou o fez por menos de 30 dias. Somando-se os casos novos, as recidivas (que são os casos em que o paciente que curou tuberculose em tratamento anterior e retorna para novo tratamento), os reingressos após abandono (paciente que abandonou o tratamento por mais de 30 dias e retorna para novo tratamento), não sabe (refere-se ao caso com tuberculose ativa e com história prévia desconhecida), casos de transferências (referem-se ao paciente encaminhado de outro serviço para seguimento do tratamento), pós-óbito (refere-se a pacientes que são diagnosticados com tuberculose no momento do óbito), o total foram notificados 7.529 casos (5).

No RS, o coeficiente de mortalidade, foram de 2,38 óbitos por 100 mil habitantes no ano de 2017 e 2,64 no ano de 2018. Isso corresponde a 269 óbitos no ano de 2017 e 299 óbitos em 2018. Comparado ao Brasil, temos um coeficiente de mortalidade de tuberculose acima da média nacional (5).

Em 2018, os municípios com maior número de casos por número de habitantes foram, respectivamente: Alvorada, Bagé, Cachoeirinha, Canoas e Caxias do Sul. A capital Porto Alegre ocupou a 13^a colocação (5).

2.1.3. Patogênese

A TB pode ocorrer em até 3 estágios: a infecção primária; a infecção latente e a infecção ativa.

A infecção primária é aquela que ocorre logo após a contaminação pelo indivíduo sadio. Inicia quando gotículas contendo bacilos provenientes de doentes infecciosos são inaladas. É

comum em crianças e nos pacientes com condições imunossupressoras. Nessa mesma infecção, o *Mycobacterium tuberculosis* atinge os alvéolos, onde ocorre um processo inflamatório inicial mediado por neutrófilos polimorfonucleares/macrófagos alveolares e resulta na formação de um nódulo exsudativo. Se esse primeiro mecanismo de defesa não for suficiente para conter o avanço do bacilo, a fração lipídica e a tuberculoproteína do bacilo combinam-se aos receptores Fc dos macrófagos, tornando-os ativados e capazes de apresentar os antígenos do microorganismo aos linfócitos T no tecido linfóide associado aos brônquios. Nestes, os macrófagos ativados passam a secretar principalmente três tipos de citocinas: quimiotáticas, interferon e fator de crescimento de fibroblastos, constituindo-se assim uma reação de hipersensibilidade. Os macrófagos ativados voltam aos alvéolos, aglomeram-se ao redor dos bacilos, transformando-se em células epitelióides, onde clones de células T formam um manguito periférico ao redor destas. Após a função fagocítica, as células epitelióides se agrupam e originam as células gigantes multinucleadas. Essa reação produtiva constitui o granuloma, cuja função básica é a de barreira à disseminação do bacilo a outros locais do tecido normal. O conjunto de granulomas recebe o nome de nódulo de Ghon. Ao conjunto de nódulo de Ghon, linfangite e linfadenite dá-se o nome de complexo primário da tuberculose que, dependendo do número e da virulência dos bacilos e do grau de hipersensibilidade e resistência do hospedeiro, pode evoluir para cura ou para doença (2, 13, 14, 16).

A infecção latente ocorre após a maioria das infecções primárias. Em cerca de 95% dos casos, após aproximadamente 3 semanas de intensa multiplicação, o sistema imunológico suprime a replicação de bacilos, geralmente antes que sintomas apareçam. Os bacilos podem permanecer como latentes por muitos anos até que ocorra a reativação, produzindo a chamada TB pós-primária (ou secundária). Focos dos bacilos no pulmão ou em outros locais se transformam em granulomas de célula epitelióide, que podem ter centros caseosos e necróticos. Bacilos da tuberculose podem sobreviver nesse material durante anos; o equilíbrio entre a resistência do hospedeiro e a virulência microbiana determina se a infecção essencialmente desaparece sem tratamento, se permanece dormente ou torna-se ativa (2, 3, 13, 17, 20).

2.1.4. Diagnóstico de tuberculose

2.1.4.1. Sinais e sintomas

Os sinais, os sintomas e as manifestações radiológicas dependem do tipo de apresentação da TB. A tosse por mais de três semanas é o sintoma mais frequente, acompanhada ou não de expectoração. Além disso, a febre vespertina, a sudorese noturna, a dor no tórax, a dispneia, a astenia e a perda de peso são comumente encontrados (2, 3, 9, 17).

As unidades básicas de saúde (UBS) devem realizar busca ativa de sintomáticos respiratórios, fazer o diagnóstico de tuberculose, iniciar o tratamento e acompanhar os casos em tratamento até a alta dos pacientes. Quanto maior o número de UBS e de equipes com profissionais capacitados desenvolvendo ações de controle da TB, mais abrangente poderá ser a procura de sintomáticos respiratórios nos serviços de saúde e nas comunidades. Sendo assim mais rápida a interrupção da transmissão (6).

Na tuberculose extrapulmonar outros sintomas podem surgir, de acordo com o órgão acometido. Sua ocorrência aumenta em pacientes também infectados pelo vírus HIV, especialmente entre aqueles com imunocomprometimento grave. As principais formas diagnosticadas são: **TB pleural** que é a forma mais comum de TB extrapulmonar em pessoas não infectadas pelo HIV. Ocorre mais em jovens e cursa com dor torácica do tipo pleurítica. Os sintomas mais comuns são astenia, emagrecimento, anorexia e febre com tosse seca. **Empiema pleural tuberculoso** é consequência da ruptura de uma cavidade tuberculosa para o espaço pleural. **TB ganglionar periférica** é a forma mais frequente de TB extrapulmonar em pessoas com HIV e em crianças, sendo mais comum abaixo dos 40 anos. Cursa com aumento subagudo, indolor e assimétrico das cadeias ganglionares cervicais anterior e posterior, além da supraclavicular. Os gânglios podem apresentar-se endurecidos ou amolecidos, aderentes entre si e aos planos profundos, podendo evoluir para flutuação e/ou fistulização espontânea, com a inflamação da pele adjacente. **TB meningoencefálica** é responsável por 3% dos casos de TB em pacientes não infectados pelo HIV e por até 10% em pacientes com HIV. A meningite basal exsudativa é a apresentação clínica mais comum e é mais frequente em crianças abaixo dos seis anos de idade. Os sintomas mais comuns são a cefaleia holocraniana, irritabilidade, alterações de comportamento, sonolência, anorexia, vômitos e dor abdominal associados à febre, fotofobia e rigidez de nuca. **TB pericárdica** tem apresentação clínica subaguda e geralmente não se associa à TB pulmonar. Os principais sintomas são dor torácica, tosse seca e dispneia. Além disso pode haver febre, emagrecimento, astenia, tontura, edema de membros inferiores, dor no hipocôndrio direito (congestão hepática) e ascite. **TB óssea** que atinge mais a coluna vertebral e as articulações coxofemoral e do joelho, embora possa ocorrer em outros locais. A TB de

coluna afeta mais comumente a coluna torácica baixa e a lombar e seu quadro clínico apresenta-se com a dor lombar, dor à palpação local e sudorese noturna (7, 17).

O indivíduo que também é acometido pelo HIV tem mais chances de contrair TB, e com isso, sinais e sintomas diferenciados de acordo com o estágio da imunodeficiência adquirida. Por vezes, apresentam imagens radiológicas anormais com lesão compatível com tuberculose em atividade caracterizadas pela presença de infiltrado intersticial difuso, consolidação dos lobos inferiores, forma miliar, adenomegalia hilar e/ou mediastinal. Também se observa maior frequência das formas extrapulmonares ocorridas nos casos com HIV associado. Ainda assim, a forma pulmonar é mais importante em frequência, e em muitos casos apresentam imagens radiológicas cavitárias compatíveis com tuberculose ativa (2, 6, 8).

2.1.4.2. Diagnóstico radiológico

A radiografia do tórax por muitas vezes é a primeira abordagem diagnóstica da área pneumológica devido ao seu baixo custo e fácil acesso. Além disso, proporciona inúmeras informações quando analisadas criteriosamente. Outra ferramenta diagnóstica indispensável atualmente é a tomografia computadorizada, que vem demonstrando a superioridade em relação a radiografia na detecção de alterações torácicas. Em relação ao diagnóstico da tuberculose, a técnica tomográfica de alta resolução cada vez mais exerce papel definidor, pois permite demonstrar, com notoriedade, alterações parenquimatosas antes apenas acessíveis à anatomopatologia (3, 9, 18).

Na TB o exame radiológico é auxiliar no diagnóstico. É sempre indispensável realizar o exame bacteriológico para um diagnóstico correto. O exame radiológico permite a identificação de pessoas portadoras de imagens sugestivas de TB ou de outras patologias, além disso o exame radiológico, em pacientes com baciloscopia positiva, tem como função principal a exclusão de outra doença pulmonar associada que necessite de tratamento concomitante (6).

Na radiografia de tórax, a TB pulmonar ativa manifesta-se através de consolidações, cavitações, padrões intersticiais, linfonomegalias hilares ou mediastinas e derrame pleural. Na tomografia computadorizada, apresentam-se como nódulos centrolobulares de distribuição segmentar, cavidades de paredes espessas, espessamento de parede brônquica ou bronquiolar, bronquiectasias e linfonomegalias. As imagens que apresentam cavidades de paredes finas,

bronquiectasias de tração e estrias, enfisema e o aspecto em mosaico do parênquima pulmonar são imagens sugestivas de sequela da TB (8, 9, 18).

As manifestações radiográficas da tuberculose associada ao HIV dependem do nível de imunossupressão e do tempo de doença. Os pacientes com grave imunossupressão, cerca de 10% a 20% dos co-infectados apresentam radiografias normais ou demonstram achados semelhantes aos encontrados na forma primária da tuberculose. As alterações parenquimatosas podem ser focais ou difusas, com predomínio do padrão miliar. Cavitações, calcificações e fibrose não são frequentes no paciente com HIV (8, 9).

2.1.4.3. Diagnóstico microbiológico

2.1.4.3.1. Baciloscopia

A pesquisa bacteriológica é um método de grande importância tanto para o diagnóstico quanto para o controle de tratamento da TB. Existem vários métodos de coloração empregados para o diagnóstico, entre eles método de Ziehl Neelsen. A pesquisa bacteriológica é o principal método diagnóstico, sendo seguro, rápido e de baixo custo. É realizado por meio de exame direto (pesquisa de BAAR), onde recomenda-se coleta de no mínimo duas amostras de secreção das vias aéreas inferiores, em dias subsequentes, pela manhã, antes do desjejum. Pacientes com pouco escarro podem fazer a indução do mesmo a partir da nebulização com solução salina hipertônica (NaCl 3%). A primeira amostra deve ser coletada quando o sintomático respiratório procura o atendimento na unidade de saúde, para aproveitar a presença dele e garantir a realização do exame laboratorial. A segunda amostra deve ser coletada na manhã do dia seguinte, assim que o paciente despertar. Essa amostra, em geral, tem uma quantidade maior de bacilos porque é composta da secreção acumulada na árvore brônquica por toda a noite. Uma amostra satisfatória de escarro é a que provém da árvore brônquica, obtida após esforço de tosse, e não a que se obtém da faringe ou por aspiração de secreções nasais, nem tampouco a que contém somente saliva. O volume ideal está compreendido entre 5 a 10 ml (3, 6, 19, 21).

A baciloscopia direta deve ser solicitada para pacientes adultos que procurem o serviço de saúde por apresentarem queixas respiratórias e/ou informem ter tosse e expectoração por três

ou mais semanas. Também em pacientes que apresentem alterações pulmonares na radiografia de tórax e de contatos de casos de tuberculose pulmonar bacilíferos que apresentem queixas respiratórias (6).

2.1.4.3.2. Cultura

É um método de detecção de elevada especificidade e sensibilidade. É indicada nos casos suspeitos que se mantêm com baciloscopia negativa, nas situações de falência terapêutica (para observação de resistência), nas formas extrapulmonares (cultura do líquido, sangue, urina, fezes, aspirado ganglionar, líquido pleural, líquido pericárdico e macerado de biópsia). Em casos de baciloscopia negativa, a cultura do escarro pode aumentar em até 30% a positividade e é considerada padrão ouro para o diagnóstico da TB (2, 3, 10, 18).

Os meios sólidos a base de ovo, LJ e O-K, são os mais utilizados para o cultivo das micobactérias. Ambos apresentam a vantagem do baixo custo e de apresentarem menor índice de contaminação, contudo apresentam um tempo de crescimento muito longo. Além dos métodos que utilizam meio de cultivos sólidos existem os métodos que utilizam meios de cultivos líquidos com resultados disponíveis após 5 a 13 dias apenas (10, 18, 21).

2.1.4.3.3. Xpert MTB/RIF

O Xpert MTB/RIF é um teste que detecta rapidamente tanto a TB como a resistência à rifampicina em apenas duas horas. Como esse é um teste automatizado, ele dispensa profissionais especializados ou um laboratório sofisticado. O Xpert MTB/RIF é composto de um cartucho plástico para o processamento das amostras líquidas, contendo tampões e reagentes liofilizados de PCR, uma máquina automática e um sistema de *software* (10, 22).

Atualmente, o teste Xpert MTB/RIF está disponível em muitas unidades públicas de saúde e em laboratórios privados e é aprovado para uso em amostras respiratórias, líquido e fragmentos de tecido. Entretanto, em amostras com pouco DNA, podem ocorrer falsos-positivos em relação à presença de resistência à rifampicina, a qual deve ser confirmada (24).

Estudos afirmam que o teste Xpert MTB/RIF é mais preciso do que a baciloscopia para o diagnóstico da TB e que esse teste também tem uma boa acurácia na detecção da resistência à rifampicina. O teste está preconizado para o diagnóstico dos casos de TB e para pacientes com suspeita de multirresistência ou portadores do HIV. Por ser um método sensível que utiliza PCR, não é indicado para pacientes que já tiveram a TB, pois esses indivíduos ainda podem apresentar resíduos de DNA do bacilo, que podem ser captados pelo sistema GeneXpert, resultando em um falso-positivo (11, 23).

Uma nova geração do teste, chamada de Xpert MTB/RIF Ultra, apresenta um limiar menor para detecção de *M. tuberculosis* e modificações na técnica de pesquisa de mutações relacionadas à resistência à rifampicina, o que resultaria em maior sensibilidade para indicar a presença da bactéria e em maior especificidade em relação à resistência (2, 23, 24).

3. JUSTIFICATIVA

Considerando a recomendação atual da OMS de substituir a baciloscopia de escarro pelo Xpert como um teste diagnóstico inicial para TB, e que a cultura leva tempo para fornecer resultados, o CT do teste Xpert pode ser a única maneira de avaliar a carga bacilar. Além disso, o CT pode ser utilizado para identificar os pacientes mais infecciosos e, assim, priorizar a avaliação dos contatos.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo geral

Avaliar a associação do valor CT do teste Xpert MTB/RIF com a baciloscopia do escarro em pacientes com TB.

4.2. Objetivos específicos

Avaliar a sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo e negativo do CT do Xpert MTB/RIF.

Referências

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report [Internet]. 2019. Available from: www.who.int
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil / Brasília, 2019. Available from: https://sbpt.org.br/portal/wpcontent/uploads/2019/06/manual_recomendacoes_tb_2ed_atualizada_8maio19.pdf.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Epidemiológica. Doenças infecciosas e parasitária. Guia de Bolso. 8ª ed. Brasília, 2010; 412-428. Available from: https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/doencas_infecciosas_parasitaria_guia_bolso.pdf.
4. Saúde S de V em S|M da. Boletim Epidemiológico - Tuberculose 2020 [Internet]. 2020. Available from: <https://www.sau.gov.br/images/pdf/2020/marco/24/Boletim-tuberculose-2020-marcas--1-.pdf>.
5. Secretaria Estadual da Saúde. Programa Estadual de Controle da Tuberculose – PECT/RS. Informe Epidemiológico: Tuberculose 2020. Centro Estadual de Vigilância em Saúde. Available from: <https://estado.rs.gov.br/upload/arquivos//informe-epidemiologico-de-tuberculose-2020.pdf>.
6. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Manual técnico para o controle da tuberculose: cadernos de atenção básica 6. ed. rev. e atual. Brasília, 2002. Available from: http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/caderno_atencao_basica.pdf.
7. Conde MB, Melo FAF de, Marques AMC, Cardoso NC, Pinheiro VGF, Dalcin P de TR, et al. III Brazilian Thoracic Association Guidelines on tuberculosis. J Bras Pneumol [Internet]. 2009 Oct [cited 2018 Jul 4];35(10):1018–48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19918635>.
8. Kerr-Pontes, Ligia R. S., Tuberculose associada à AIDS: situação de região do Nordeste brasileiro Rev. Saúde Pública, 31 (4): 323-9, 1997. Available from: <https://www.scielo.br/pdf/rsp/v31n4/2240.pdf>.

9. Bombarda S et al. Imagem em tuberculose pulmonar. *Jornal de Pneumologia*, Brasília. 2001; 27(6).
10. Costa R. R., Silva M. R., Gonçalves I. C., Diagnóstico laboratorial da tuberculose: Revisão de literatura. *Rev Med Minas Gerais* 2018;28 (Supl 5): e-S280525.
11. Van Rie A, Page-Shipp L, Scott L, Sanne I, Stevens W. Xpert(®) MTB/RIF for point-of-care diagnosis of TB in high-HIV burden, resource-limited countries: hype or hope? *Expert Rev Mol Diagn.* 2010; 10(7):937-46.
12. Kulkarni P et al. Non-adherence of new pulmonary tuberculosis patients to antituberculosis treatment. *Annals of Medical and Health Sciences Research.* 2013; 3(1): 67-74. doi: 10.4103/2141-9248.109507.
13. Campos HS, Tuberculosis: etiopathogenesis and clinical presentations, *Pulmão RJ.* 2006;15(1):29-35.
14. Shingadia, C. D., Lutsar, I., Nascimento-carvalho, C., Syrogiannopoulos, G., & Shingadia, D. The Diagnosis of Tuberculosis, 2012, 31(3), 302–305.
15. 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.
16. Knechel NA. Tuberculosis: pathophysiology, clinical features, and diagnosis. *Crit Care Nurse.* 2009; (29): 34-43; quiz 44.
17. Lee, S. H., & Ph, D. Tuberculosis Infection and Latent Tuberculosis, *Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 2016, 3536, 201–206.
18. Bento J et al. Metodos diagnosticos em tuberculose. *Acta Médica Portuguesa.* 2011; 24(1): 145-154.
19. Palomino JC. Nonconventional and new methods in the diagnosis of tuberculosis: feasibility and applicability in the field. *European Respiratory Journal*, Redwood. 2005; 26(2): 339-350.
20. Bussato C, Reis AJ, Valim ARM, Nunes LS, Carneiro M, Possuelo L, Tuberculose ativa versus tuberculose latente: uma revisão de Literatura. *Journal of infect Control;* 2015; (4) 60-64.
21. Farga V; Caminero JA, 2011. Tuberculosis. 3ª ed. Santiago de Chile: Editorial Mediterráneo Ltda.

22. Hanrahan CF, Selibas K, Deery CB, Dansey H, Clouse K, Bassett J et al. Time to treatment and patient outcomes among TB suspects screened by a single point-of-care xpert MTB/RIF at a primary care clinic in Johannesburg, South Africa. *PLoS One* 2013; 8(6):e65421.
23. Rachow A, Zumla A, Heinrich N, Rojas-Ponce G, Mtafya B, Reither K et al. Rapid and accurate detection of *Mycobacterium tuberculosis* in sputum samples by Cepheid Xpert MTB/RIF assay--a clinical validation study. *PLoS One* 2011; 6(6):e20458.
24. BARRETO AMW, SANT'ANNA CC, CAMPOS CED, CASTELO BRANCO CA, CAPONE D, BETHLEN EP, MARTINS FM, MELO FAF, VICENTIN G, GERHARDT FIHLO G, CAMPOS HS, SIVA LCC, OLIVEIRA MGR, CALDAS PCS, PRADO WT. Diagnóstico. In: Procópio MJ, organizador. *Controle da Tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço*. Rio de Janeiro: Ed: ENSP/FIOCRUZ. 2014. 344p.

5. ARTIGO

5.1. **Título:** Associação do valor do limiar do ciclo do teste Xpert MTB/RIF com a baciloscopia de escarro em pacientes com tuberculose.

RESUMO

Objetivos: Considerando a recomendação atual da Organização Mundial da Saúde de substituir a baciloscopia de escarro pelo Xpert como um teste diagnóstico inicial para tuberculose (TB), o valor do limiar de ciclo (CT) do Xpert pode ser a única maneira de avaliar a carga bacilar. O objetivo deste estudo foi avaliar a associação do CT do teste Xpert com a baciloscopia do escarro, e avaliar a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo do CT.

Métodos: Estudo transversal, com coleta de dados prospectiva, em um ambulatório de TB. Foram incluídos na análise apenas os pacientes com Xpert MTB/RIF detectado, para que seja possível a avaliação do CT. **Resultados:** Durante o período do estudo, 407 pacientes realizaram o teste Xpert MTB/RIF; destes, 150 tiveram o resultado Xpert MTB/RIF detectado e foram incluídos no estudo. Nos pacientes com baciloscopia de escarro positiva a média do CT foi de $17,8 \pm 4,8$ e naqueles com baciloscopia de escarro negativa a média do CT foi de $22,3 \pm 6,7$ ($p=0,002$). Considerando a baciloscopia de escarro como padrão-ouro para detecção da carga bacilar, a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo do CT do Xpert MTB/RIF (ponto de corte do CT: 22,7) foram 83,6%, 60,7%, 90,3% e 45,9%, respectivamente. **Conclusões:** Os valores do CT do Xpert MTB/RIF estão associados com a baciloscopia de escarro, com valores de CT menores nos pacientes com baciloscopia positiva. O ponto de corte do valor do CT de 22,7 mostrou um bom valor preditivo para positividade do escarro.

Palavras-chave: tuberculose; diagnóstico; Xpert MTB/RIF; limiar do ciclo; Mycobacterium tuberculosis; teste molecular

ABSTRACT

Objectives: Considering the current recommendation of the World Health Organization to replace sputum smear microscopy with Xpert as an initial diagnostic test for tuberculosis (TB), the Xpert cycle threshold (CT) value may be the only way to assess the burden bacillary. The aim of this study was to assess the association of the CT of the Xpert test with sputum smear microscopy, and to assess the sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of the CT. **Methods:** Cross-sectional study, with prospective data collection, in a TB clinic. Only patients with detected Xpert MTB/RIF were included in the analysis, so that CT evaluation is possible. **Results:** During the study period, 407 patients underwent the Xpert MTB/RIF test; of these, 150 had the Xpert MTB/RIF result detected and were included in the study. In patients with positive sputum smear microscopy the mean CT was 17.8 ± 4.8 and in those with negative sputum smear microscopy the mean CT was 22.3 ± 6.7 ($p=0.002$). Considering sputum smear microscopy as the gold standard for detecting bacillary load, sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of the CT of the Xpert MTB/RIF (cutoff point of the CT: 22.7) were 83.6% , 60.7%, 90.3% and 45.9%, respectively. **Conclusions:** Xpert MTB/RIF CT values are associated with sputum smear microscopy, with lower CT values in patients with positive smear microscopy. The cut-off point for the CT value of 22.7 showed a good predictive value for sputum positivity.

Keywords: tuberculosis; diagnosis; Xpert MTB/RIF; cycle threshold; Mycobacterium tuberculosis; molecular test

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2010, a Organização Mundial da Saúde (OMS) endossou o uso do Xpert MTB/RIF em países com alta carga de tuberculose (TB), considerando-o uma tecnologia capaz de revolucionar o diagnóstico e tratamento da doença (1). O Xpert MTB/RIF é um PCR em tempo real totalmente automatizado que detecta *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) e resistência à rifampicina em menos de 2 horas, com uma sensibilidade de 95% e uma especificidade de 98% em amostras com baciloscopia de escarro positiva (2). Os resultados do teste são gerados automaticamente e relatados como MTB detectado ou não detectado (com estimativas semiquantitativas da concentração de MTB relatada como baixa, média ou alta) e sensível ou resistente à rifampicina. O teste também fornece o valor do limiar de ciclo (CT), que reflete o número de ciclos de PCR necessários para detectar MTB. Cada ciclo representa aproximadamente 50% menos material do que o anterior, proporcionando assim um resultado semiquantitativo da carga bacilar, com valores de CT mais elevados refletindo menor carga bacilar (3).

Considerando a recomendação atual da OMS de substituir a baciloscopia de escarro pelo Xpert como um teste diagnóstico inicial para TB, e que a cultura leva tempo para fornecer resultados, o CT do teste Xpert pode ser a única maneira de avaliar a carga bacilar (4–7). Além disso, o CT pode ser utilizado para identificar os pacientes mais infecciosos e, assim, priorizar a avaliação dos contatos (5). Portanto, o objetivo deste estudo é avaliar a associação do valor CT do teste Xpert MTB/RIF com a baciloscopia do escarro em pacientes com TB, e avaliar a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo do CT do Xpert MTB/RIF.

MÉTODOS

Desenho e localização do estudo

Foi realizado um estudo transversal, com coleta de dados prospectiva, em um ambulatório de TB em Alvorada, RS, Brasil. Alvorada é um município da região metropolitana de Porto Alegre, que apresenta incidência de TB de 84,4 casos/100.000 habitantes (8). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em 15 de janeiro de 2016 (número 160063).

Pacientes

Pacientes que procuraram atendimento ambulatorial, com idade > 18 anos com sintomas respiratórios sugestivos de TB pulmonar, como tosse produtiva por > 2 semanas, tosse de qualquer duração acompanhada de sintomas constitucionais (febre, perda de peso, suores noturnos) ou hemoptise, que puderam coletar amostra de escarro foram convidados a participar. Pacientes que não conseguiram coletar amostra de escarro e aqueles com TB extrapulmonar foram excluídos deste estudo. A TB pulmonar foi diagnosticada de acordo com as Diretrizes Brasileiras de Tuberculose (9).

Coleta de dados

Os seguintes dados foram coletados usando uma ferramenta de extração de dados padronizada: dados demográficos (sexo, idade, raça), tabagismo e abuso de álcool, sintomas, presença de comorbidades, como infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e resultado do tratamento (cura ou não cura [falência ou óbito]). As radiografias de tórax (RX) foram classificadas como típicas de TB (presença de infiltrados nodulares, alveolares ou intersticiais afetando predominantemente as zonas acima das clavículas ou zonas superiores; presença de cavitação afetando as zonas superiores ou o segmento apical da inferior lobo), ou

compatível com TB (gânglios hilares aumentados, lesão pneumônica, atelectasia, lesão de massa, miliar), de acordo com diretrizes previamente descritas (10).

Os esfregaços de escarro foram corados pela técnica de coloração de Ziehl-Neelsen (ZN) para detecção de BAAR, e a cultura foi realizada pelo método de Ogawa-Kudoh. O teste Xpert MTB/RIF foi realizado de acordo com as instruções do fabricante (3). Os resultados são gerados automaticamente na tela e relatados como MTB detectado ou não detectado (com estimativas semiquantitativas de concentração de MTB relatadas como baixa, média ou alta) e suscetíveis ou resistentes à rifampicina. O CT do teste também foi registrado.

Análise estatística

A análise dos dados foi realizada no SPSS 18.0 (*Statistical Package for the Social Sciences*, Chicago, Illinois) e no MedCalc 16.4.3 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium). Foram incluídos na análise apenas os pacientes com Xpert MTB/RIF detectado, para que seja possível a avaliação do CT. Os dados foram apresentados como número de casos, média \pm desvio padrão (DP) ou mediana com intervalo interquartil (IQR). As comparações categóricas foram realizadas pelo teste do qui-quadrado usando a correção de Yates, se indicado, ou pelo teste exato de Fisher. Variáveis contínuas foram comparadas usando o teste t ou teste de Wilcoxon. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo para todas as análises.

Com base nos resultados da baciloscopia (positiva ou negativa), calculamos a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo com os respectivos intervalos de confiança (IC) de 95% do CT do Xpert MTB/RIF. Da mesma forma, construímos curva *receiver operating characteristic* (ROC) para o CT do Xpert MTB/RIF, para determinar o melhor ponto de corte.

Para o cálculo do tamanho da amostra, considerou-se que a sensibilidade do CT do Xpert MTB/RIF foi 85% em estudo prévio. Assim, com um intervalo de confiança de 95% e um poder

de 80%, pelo menos 100 pacientes devem ser incluídos para calcular a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo.

RESULTADOS

Durante o período do estudo, 407 pacientes realizaram o teste Xpert MTB/RIF; destes, 150 tiveram o resultado Xpert MTB/RIF detectado e foram incluídos no estudo. Na Tabela 1 estão descritas as características dos pacientes. A média de idade dos participantes foi de 40,9 \pm 15,3 anos, 72,0% eram homens e 68,0% brancos. Oitenta e quatro (56,0%) pacientes eram tabagistas ativos e 31 (20,7%) tinham história de uso abusivo de álcool. Os sintomas mais frequentes foram: tosse (n=145; 96,7%), emagrecimento (n=112; 74,7%) e sudorese noturna (n=97; 64,7%). Trinta e um (20,7%) pacientes eram HIV positivos e 18 (12,0%) eram diabéticos. Os padrões radiológicos foram descritos como típicos de TB e compatíveis com TB em 103 (68,7%) e 47 (31,3%) pacientes, respectivamente. A baciloscopia de escarro foi positiva em 122 (81,3%) pacientes.

O CT médio geral do teste Xpert MTB/RIF foi 18,7 \pm 5,5. Nos pacientes com baciloscopia de escarro positiva a média do CT foi de 17,8 \pm 4,8 e naqueles com baciloscopia de escarro negativa a média do CT foi de 22,3 \pm 6,7, uma diferença estatisticamente significativa (p=0,002). Considerando a baciloscopia de escarro como padrão-ouro para detecção da carga bacilar, a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo do CT do Xpert MTB/RIF (ponto de corte do CT: 22,7) foram 83,6% (IC95% 75,8-89,7), 60,7% (IC95% 40,6-78,5), 90,3% (IC95% 85,3-93,7) e 45,9% (IC95% 34,0-58,3), respectivamente. A área sob a curva para o ponto de corte=22,7 foi de 0,70 (IC95% 0,62-0,77; p=0,002) (Figura 1).

DISCUSSÃO

Nesse estudo transversal, demonstramos que a média do CT do teste Xpert MTB/RIF nos pacientes com baciloscopia de escarro positiva foi significativamente menor do que o CT nos pacientes com baciloscopia de escarro negativa. Além disso, considerando-se a baciloscopia de escarro como padrão-ouro para detecção da carga bacilar, o CT do Xpert MTB/RIF (ponto de corte do CT: 22,7) mostrou uma sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo de 80,3%, 60,7%, 90,3% e 40,4%, respectivamente.

A carga bacilar da TB, medida pela baciloscopia e/ou cultura de escarro tem sido usada como um preditor de risco de transmissão, gravidade da doença e piores resultados de tratamento (11–14). No entanto, os resultados da cultura são demorados - o tempo de resposta é de cerca de 2 a 8 semanas, e a baciloscopia de escarro tem sido substituída pelo Xpert MTB/RIF como teste diagnóstico inicial (4). Poucos estudos (5–7) avaliaram o ponto de corte do CT como medida da carga bacilar. Os pontos de corte mais estudados são 28 e 31,8 (5). Hanrahan et al (7) demonstraram que os valores do CT foram significativamente menores nos pacientes HIV negativos comparado com os pacientes HIV positivos. Além disso, evidenciaram que o ponto de corte do CT de 28 teve bom valor preditivo para positividade do escarro, com sensibilidade de 89,9% e especificidade de 67,0%. Em outro estudo (6), os autores mostraram que valores menores de CT (maior carga bacilar) estavam associados com HIV negativo e também com baixo índice de massa corporal. Utilizaram o ponto de corte de 28 também, com sensibilidade de 95% e especificidade de 54,1%. No presente estudo, identificamos como melhor ponto de corte o valor do CT de 22,7, menor do que os pontos de corte da maioria dos estudos. Entretanto, a decisão do melhor ponto de corte do CT difere de acordo com o contexto e com os objetivos do exame. Com o intuito de detectar o maior número possível de pacientes

com baciloscopia positiva, valores maiores de CT devem ser escolhidos. Já no contexto de recursos limitados, pacientes com valores menores de CT devem ser priorizados para o isolamento respiratório (5).

Numa metanálise (5), foi demonstrado que os pontos de corte de 27,7 e 31,8 tiveram sensibilidades de 85% e 95%, e especificidades de 67% e 35%, respectivamente, para amostras com baciloscopia positiva. Entretanto, os autores concluíram que a moderada acurácia diagnóstica dos valores do CT comparados com a baciloscopia, assim como necessidades diferentes em contextos com prevalência variável de baciloscopia de escarro positiva, pode impedir o uso de valores do CT como substitutos da baciloscopia em todos os contextos.

Uma das limitações do presente estudo é que os pacientes foram recrutados de um único ambulatório de TB. No entanto, acreditamos que os resultados sejam aplicáveis a contextos semelhantes. Além disso, não avaliamos se os valores de CT podem prever a infecciosidade e transmissão, uma importante questão do ponto de vista de saúde pública, embora saiba-se que a positividade da baciloscopia é por si só uma medida imperfeita de infecciosidade, visto que há evidências de transmissão de casos com baciloscopia negativa e cultura positiva (15). Apesar dessas limitações, esse é o primeiro estudo no Brasil a avaliar a acurácia do CT como substituto da baciloscopia de escarro.

Em conclusão, demonstramos nesse estudo que os valores do CT do Xpert MTB/RIF estão associados com os resultados da baciloscopia de escarro, com valores de CT menores nos pacientes com baciloscopia positiva. O ponto de corte do valor do CT de 22,7 mostrou um bom valor preditivo para positividade do escarro.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report [Internet]. 2019. Available from: www.who.int

2. 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):1005–20.
3. Anvisa. Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde (BRATS) nº 16 - Busca - Anvisa [Internet]. [cited 2020 Jun 2]. Available from: http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=412399&_101_type=document
4. 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 WHO Library Cataloguing-in-Publication Data Policy statement: automated real-ti [Internet]. 2011 [cited 2020 Jun 2]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44586/9789241501545_eng.pdf;jsessionid=726C522135C4C5E1DE0E87F9739C5F2D?sequence=1
5. Lange B, Khan P, Kalmambetova G, Al-Darraj HA, Alland D, Antonenka U, et al. Diagnostic accuracy of the Xpert® MTB/RIF cycle threshold level to predict smear positivity: A meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2017;21(5):493–502.
6. Beynon F, Theron G, Respeito D, Mambuque E, Saavedra B, Bulo H, et al. Correlation of Xpert MTB/RIF with measures to assess Mycobacterium tuberculosis bacillary burden in high HIV burden areas of Southern Africa. *Sci Rep* [Internet]. 2018;8(1):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-23066-2>
7. Hanrahan CF, Theron G, Bassett J, Dheda K, Scott L, Stevens W, et al. Xpert MTB/RIF as a measure of sputum bacillary burden: Variation by HIV status and immunosuppression. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(11):1426–34.

8. Saúde S de V em S| M da. Boletim Epidemiológico - Tuberculose 2020 [Internet]. 2020. Available from: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/marco/24/Boletim-tuberculose-2020-marcas--1-.pdf>
9. Conde MB, Melo FAF de, Marques AMC, Cardoso NC, Pinheiro VGF, Dalcin P de TR, et al. III Brazilian Thoracic Association Guidelines on tuberculosis. *J Bras Pneumol* [Internet]. 2009 Oct [cited 2018 Jul 4];35(10):1018–48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19918635>
10. American Thoracic Society. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2000 Apr [cited 2018 Sep 1];161(4):1376–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10764337>
11. Perrin FMR, Woodward N, Phillips PPJ, McHugh TD, Nunn AJ, Lipman MCI, et al. Radiological cavitation, sputum mycobacterial load and treatment response in pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14(12):1596–602.
12. Pheiffer C, Carroll NM, Beyers N, Donald P, Duncan K, Uys P, et al. Time to detection of *Mycobacterium tuberculosis* in BACTEC systems as a viable alternative to colony counting. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008;12(7):792–8.
13. Diacon AH, Maritz JS, Venter A, Van Helden PD, Andries K, McNeeley DF, et al. Time to detection of the growth of *Mycobacterium tuberculosis* in MGIT 960 for determining the early bactericidal activity of antituberculosis agents. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010 Dec;29(12):1561–5.
14. Palaci M, Dietze R, Hadad DJ, Karla F, Ribeiro C, Peres RL, et al. Cavitory Disease and Quantitative Sputum Bacillary Load in Cases of Pulmonary Tuberculosis We examined sputum bacterial loads in adults with newly diagnosed tuberculosis using quantitative culture and time-until-positive (DTP) culture in BACTEC 460. Patients with cavitory disease had higher CFU levels than those without cavities and shorter DTPs. Within radiographic strata of

moderately and far advanced tuberculosis, higher CFU counts were associated with cavitary disease. *J Clin Microbiol.* 2007;45(12):4064–6.

15. Behr MA, Warren SA, Salamon H, Hopewell PC, Ponce De Leon A, Daley CL, et al. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from patients smear-negative for acid-fast bacilli. *Lancet* [Internet]. 1999 Feb 6 [cited 2020 Sep 17];353(9151):444–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9989714/>.

Tabela 1. Características dos pacientes incluídos no estudo.

Características	n=150
Características demográficas	
Idade, anos	40,9 ± 15,3
Sexo masculino	108 (72,0)
Raça branca	102 (68,0)
Tabagismo ativo	84 (56,0)
Abuso de álcool	31 (20,7)
Sintomas	
Tosse	145 (96,7)
Emagrecimento	112 (74,7)
Dispneia	62 (41,3)
Febre	72 (48,0)
Sudorese noturna	97 (64,7)
Hemoptise	13 (8,7)
HIV positivo	31 (20,7)
Diabetes	18 (12,0)
Padrões radiológicos	
Típico de TB	103 (68,7)
Compatível com TB	47 (31,3)
Baciloscopia positiva	122 (81,3)
CT, Xpert MTB/RIF	18,7 ± 5,5
Ccpositi(detected)	

*Dados apresentados como média \pm desvio padrão ou n (%): número de casos com a característica/número total de casos (percentual).
HIV: human immunodeficiency virus; TB: tuberculose;
MTB: Mycobacterium tuberculosis. RIF: rifampicina.

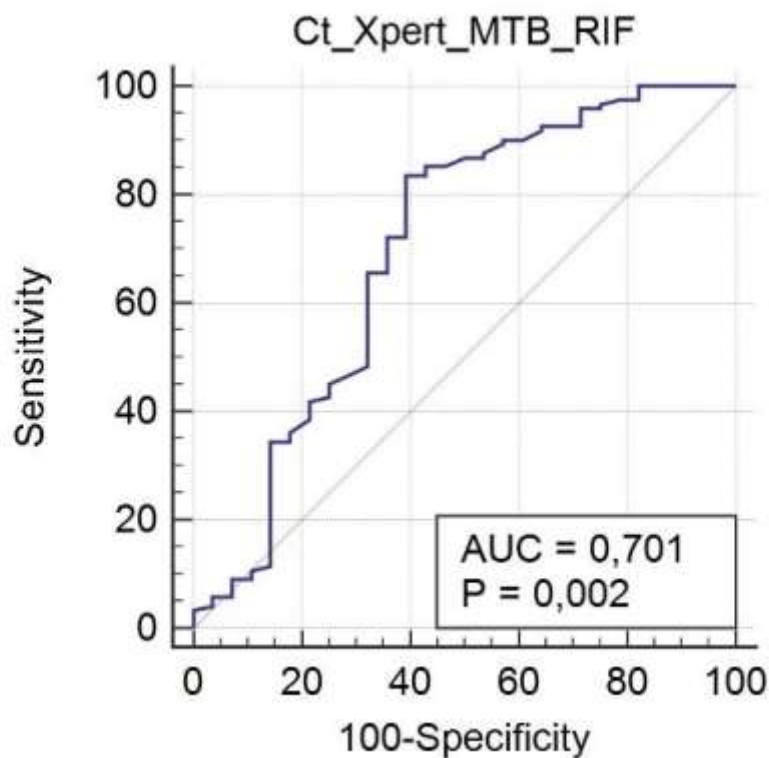


Figura 1. Curva ROC para a detecção da carga bacilar com o CT do teste Xpert MTB/RIF

(A área sob a curva ROC foi de 0,70 para o ponto de corte do CT=22,7 [IC95% 0,62-0,77; p=0,002]).

6. CONCLUSÃO

Neste estudo, demonstramos que a média do CT do teste Xpert MTB/RIF nos pacientes com baciloscopia de escarro positiva foi significativamente menor do que o CT nos pacientes

com baciloscopia de escarro negativa. Além disso, o ponto de corte do valor do CT de 22,7 mostrou um bom valor preditivo para positividade do escarro.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esse é o primeiro estudo no Brasil a avaliar a acurácia do CT como substituto da baciloscopia de escarro. Os valores do CT do Xpert MTB/RIF estão associados com os resultados da baciloscopia de escarro, com valores de CT menores nos pacientes com baciloscopia positiva. Novos estudos avaliando se os valores de CT podem prever a infecciosidade e transmissão são necessários.