UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS

TESE

DENSIDADE DO XPERT MTB/RIF ULTRA E DESFECHOS DO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE

Karin Aline Rauber

Porto Alegre, 2025

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas

DENSIDADE DO XPERT MTB/RIF ULTRA E DESFECHOS DO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE

Karin Aline Rauber

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de doutora em Ciências Pneumológicas

Orientadora: Prof.ª. Dra. Denise Rossato Silva

Porto Alegre, 2025

CIP - Catalogação na Publicação

Rauber , karin aline
Densidade do XPERT MTB/RIF Ultra e desfechos do tratamento da tuberculose / karin aline Rauber . -- 2025.
53 f.
Orientador: Denise Rossato Silva.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre, BR-RS, 2025.

1. tuberculose. 2. gene Xpert. 3. desfecho. 4. densidade . I. Silva, Denise Rossato, orient. II. Título.

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

Karin Aline Rauber

DENSIDADE DO XPERT MTB/RIF ULTRA E DESFECHOS DO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE

Trabalho apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para obtennção do título de Doutor em Pneumologia

Aprovado em 29/05/2025

BANCA EXAMINADORA

1- Dra. Ana Cláudia Vasconcellos Azeredo
Universidade do Vale dos Sinos

2- Dra Sandra Eugência Coutinho
Excelente Courses

3- Dra Tássia Kirchmann Lazzari
UFCSPA

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao meu pai, Ari , que entre tantas dificuldades seguiu firme no propósito de me proporcionar educação e assim fez de mim sujeito capaz de tantas realizações profissionais e pessoais. Agradeço também ao meu marido Christian, pela forma tão amorosa e paciente que trata os seus. Obrigada por ter desejado tanto quanto eu que esse projeto se cumprisse e por propiciar que eu me dedicasse a ele sem restrições . De maneira especial, dedico à minha Laura , parceira deste projeto desde o início , ainda aninhada em meu ventre. Obrigada ,minha filha, por me permitir desbravar esse caminho de mãos dadas contigo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à dra. Denise Rossato Silva pela forma como conduziu meu trabalho: foi incentivo em momentos de incertezas , foi disponibilidade total nas dúvidas e farol em todo processo. Obrigada por segurar minha mão e compartilhar comigo tanto conhecimento nesse novo mundo da pesquisa.

Agradeço também a todos que fazem parte da equipe do Serviço de Tisiologia de Alvorada por me receberem em tantas coletas de dados e propiciarem que esses momentos fossem tantos quantos necessários para a finalização desse projeto. Também um agradecimento especial a Dra . Giovana Pereira, por me apresentar ao PPGpneumo e incentivar meu ingresso no programa, tamém à toda equipe do Laboratório Municipal de Alvorada pela disponibilidade de dados que foram utilizados nessa tese.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BAAR - Bacilo Álcool-Ácido Resistente

BK - Bacilo de Koch

CMTB – Complexo *Mycobacterium tuberculosis*

DNA - Ácido Desoxirribonucleico

HIV - Vírus da imunodeficiência adquirida

MNT - Micobactérias não tuberculosas

Mtb – Mycobacterium tuberculosis

OMS - Organização Mundial da Saúde

PCR - Polimerase Chain Reaction

PNCT - Plano Nacional de Combate a Tuberculose

PVHIV – População vivendo com HIV

RIF - Rifampicina

RS - Rio Grande do Sul

TB - Tuberculose

TPBN - Tuberculose Pulmonar com Baciloscopia Negativa

TSA - Teste de Sensibilidade às drogas Antimicrobianas

UF - Unidade da Federação

UFC/ml - Unidade Formadora de Colônia por mililitro

LISTA DE TABELAS

Artigo Científico

Tabela 1 49

Tabela 2 50

RESUMO

Introdução: Estudos já mostraram que a densidade do teste Xpert MTB/RIF se correlaciona com a carga bacilar na tuberculose (TB); no entanto, a questão importante de saber se a densidade prevê a resposta ao tratamento permanece sem resposta. Portanto, o objetivo deste estudo é avaliar a associação do valor da densidade do teste Xpert MTB/RIF Ultra com os resultados do tratamento da TB. **Métodos:** Estudo de coorte prospectivo. Foram incluídos no estudo pacientes com diagnóstico de TB pulmonar, com teste Xpert MTB/RIF com resultado detectado. Foram coletados os valores da densidade do teste e os desfechos dos pacientes. **Resultados:** Durante o período do estudo, 133 pacientes preencheram os critérios de inclusão e foram incluídos no estudo. Os resultados da densidade do teste Xpert MTB/RIF foram: traços (n=17; 12,8%), muito baixa (n=18; 13,5%), baixa (n=79; 59,4%), média (n=14; 10,5%) e alta (n=5; 3,8%). Para fins de análise, devido ao número reduzido de pacientes em algumas categorias, a densidade foi agrupada em três grupos: (1) traços/muito baixa, (2) baixa e (3) média/alta. Não houve diferença estatisticamente significativa com relação aos desfechos cura e óbito entre os três grupos. **Conclusões:** Demonstramos ausência de associação entre a densidade do Xpert MTB/RIF Ultra e os desfechos do tratamento da TB. Estudos futuros, com maior tamanho amostral, poderão confirmar ou refutar os resultados desse estudo.

Palavras-chave: tuberculose; diagnóstico; Xpert MTB/RIF Ultra; Mycobacterium tuberculosis; teste molecular

ABSTRACT

Introduction: Studies have shown that Xpert MTB/RIF test density correlates with bacillary load in tuberculosis (TB); however, the important question of whether density predicts treatment response remains unanswered. Therefore, the aim of this study is to evaluate the association of Xpert MTB/RIF Ultra test density value with TB treatment outcomes. **Methods:** Prospective cohort study. Patients diagnosed with pulmonary TB and with an Xpert MTB/RIF test result that was detected were included in the study. Test density values and patient outcomes were collected. **Results:** During the study period, 133 patients met the inclusion criteria and were enrolled in the study. Xpert MTB/RIF test density results were: trace (n=17; 12.8%), very low (n=18; 13.5%), low (n=79; 59.4%), medium (n=14; 10.5%), and high (n=5; 3.8%). For analysis purposes, due to the small number of patients in some categories, the density was grouped into three groups: (1) trace/very low, (2) low, and (3) medium/high. There was no statistically significant difference regarding the outcomes of cure and death among the three groups. **Conclusions:** We demonstrated no association between Xpert MTB/RIF Ultra density and TB treatment outcomes. Future studies with larger sample sizes may confirm or refute the results of this study.

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

Sumário

1. INTRODUÇÃO 12
2. REVISÃO DE LITERATURA 14
2.1 CONCEITO 14
2.2 EPIDEMIOLOGIA 14
2.2.1 Epidemiologia no Mundo 14
2.2.2 Epidemiologia no Brasil 15
2.2.3 Epidemiologia no Rio Grande do Sul e Porto Alegre 16
2.2.4 Epidemiologia no Município de Alvorada 17
2.3. PATOGÊNESE 17
2.4 DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE 18
2.4.1 Sinais e Sintomas 18
2.4.2 Diagnóstico Radiológico 19
2.4.3 Diagnóstico microbiológico 20
2.4.4 Diagnóstico molecular 21
2.5 TRATAMENTO 23
2.5.1 Tuberculose ativa 23
2.5.2 Tuberculose latente 24
2.6 DESFECHOS DO TRATAMENTO 24
3. JUSTIFICATIVA 26
4. OBJETIVOS 27
4.1 OBJETIVO GERAL 27
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 27
5. REFERÊNCIAS 28
6. ARTIGO CIENTÍFICO 39
7. CONCLUSÕES 52
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS 53

1. INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) permanece como uma das principais causas de morbimortalidade no mundo, ocupando a 13ª posição entre as principais causas de morte global e sendo a principal causa de morte por agente infeccioso até o início da pandemia de COVID-19, segundo o último relatório da Organização Mundial da Saúde (OMS) [1]. Estima-se que, em 2022, cerca de 10,6 milhões de pessoas adoeceram por TB no mundo, resultando em aproximadamente 1,3 milhão de mortes entre indivíduos HIV negativos e 167 mil entre pessoas vivendo com HIV [1]. O Brasil é um dos 30 países classificados pela OMS como de alta carga para TB, TB-HIV e TB resistente à rifampicina, ocupando a 19ª posição global em número de casos, o que reforça a importância de estratégias de diagnóstico e controle da doença mais rápidas e eficazes no contexto nacional [2].

O diagnóstico precoce e o início oportuno do tratamento são elementos essenciais para o controle da TB, uma vez que reduzem a cadeia de transmissão, diminuem a mortalidade e previnem complicações [3]. Tradicionalmente, o diagnóstico da TB pulmonar baseava-se na baciloscopia de escarro e na cultura para *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). A baciloscopia, apesar de simples e rápida, apresenta sensibilidade limitada, principalmente em casos paucibacilares e em pacientes imunossuprimidos [4]. Já a cultura, considerada padrão-ouro, possui alta sensibilidade, mas requer tempo prolongado para a obtenção dos resultados, o que representa uma limitação importante no manejo da doença [5].

Para suprir essas limitações, em 2010, a OMS recomendou o uso do teste molecular Xpert MTB/RIF em países com alta carga de TB. Esse teste automatizado baseado na técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real permite a detecção simultânea do DNA de Mtb e da resistência à rifampicina diretamente em amostras clínicas, em aproximadamente duas horas [6]. Posteriormente, em 2017, a OMS endossou o uso da nova versão do teste, o Xpert MTB/RIF Ultra,

que possui limites de detecção mais baixos, aumentando significativamente a sensibilidade diagnóstica, especialmente em indivíduos com menor carga bacilar, como pacientes HIV positivos e crianças [7].

Além de fornecer resultados qualitativos (presença de Mtb e resistência à rifampicina), o Xpert MTB/RIF Ultra disponibiliza uma estimativa semiquantitativa da carga bacilar, classificada em cinco categorias: traços, muito baixa, baixa, média e alta [8]. Este recurso é especialmente relevante no contexto atual, uma vez que a OMS passou a recomendar o uso do teste molecular como método diagnóstico inicial para TB pulmonar, reduzindo o papel da baciloscopia no diagnóstico de rotina [9].

Estudos prévios já demonstraram a boa correlação entre a densidade do Xpert e a carga bacilar aferida por métodos convencionais, como baciloscopia e cultura, além de seu potencial para identificar os pacientes mais infecciosos, subsidiando ações de vigilância e controle, como a priorização da investigação de contatos [10–12]. No entanto, ainda não está devidamente estabelecido se a densidade semiquantitativa no momento do diagnóstico pode predizer a resposta ao tratamento e os desfechos clínicos. Considerando que a carga bacilar inicial é reconhecidamente um fator prognóstico na TB, relacionada ao risco de transmissão, à gravidade clínica e à velocidade de negativação bacteriológica, essa relação merece ser melhor explorada no contexto da prática clínica e de saúde pública [13–15].

Diante desse cenário, este estudo propõe-se a avaliar a associação entre a densidade semiquantitativa do Xpert MTB/RIF Ultra no diagnóstico inicial e os resultados do tratamento da TB pulmonar em uma coorte de pacientes atendidos em um centro de referência no Brasil.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 CONCEITO

A TB é caracterizada como uma doença infecciosa causada por bactérias do complexo *Mycobacterium tuberculosis*, sendo o Mtb o principal agente etiológico[16–19]. Esta doença é uma das principais causas de morte por um único agente infeccioso no mundo, destacando-se pela sua capacidade de causar infecções latentes e ativas[17,19]. O Mtb é um patógeno intracelular facultativo que infecta principalmente os macrófagos, onde consegue sobreviver e se replicar, evitando a eliminação pelo sistema imunológico do hospedeiro[20,21]. A bactéria possui uma parede celular espessa e cerosa, que contribui para sua resistência intrínseca a antibióticos e tolerância a drogas [21]. Além disso, o Mtb é conhecido por sua lenta taxa de crescimento e por expressar moléculas imunomoduladoras que complicam a resposta imunológica do hospedeiro [21]. A compreensão das características genéticas, fisiológicas e dos mecanismos de patogenicidade do Mtb são cruciais para o desenvolvimento de estratégias de controle e tratamento da tuberculose [22,23].

2.2 EPIDEMIOLOGIA

2.2.1 Epidemiologia no Mundo

A TB permanece como uma das principais causas de morbidade e mortalidade em nível global, refletindo a necessidade urgente de estratégias eficazes de prevenção, diagnóstico e tratamento. Em 2023, estimou-se que ocorreram 10,8 milhões de casos incidentes de TB e 1,25 milhões de mortes devido à doença, sendo 161 mil mortes associadas a casos de infecção por HIV [24]. A incidência global de TB diminuiu 6,26% entre 2015 e 2020, mas apenas 15 dos 204 países analisados conseguiram uma redução de 20% na incidência durante esse período [24]. A redução na

mortalidade global por TB foi de 11,9% entre 2015 e 2020, com 17 países alcançando uma redução de 35% nas mortes [24].

A pandemia de COVID-19 teve um impacto negativo significativo na epidemiologia da TB, interrompendo os serviços essenciais de diagnóstico e tratamento. Em 2021, o número estimado de pessoas que adoeceram com TB aumentou 4,5% em relação ao ano anterior, revertendo anos de declínio lento [25]. As mortes por TB também aumentaram, voltando aos níveis de 2017, com 1,6 milhão de mortes em 2021 [25].

A carga de TB é desproporcionalmente alta em regiões de baixa e média renda, com as taxas de incidência e mortalidade mais elevadas observadas na faixa etária de 15 a 69 anos, especialmente em homens [26]. A resistência a medicamentos, incluindo TB multirresistente (MDR-TB) e extensivamente resistente (XDR-TB), continua a ser um desafio crescente, com aumentos notáveis na incidência dessas formas resistentes [27,28].

A prevalência global de infecção latente por TB é estimada em cerca de 25% da população mundial, representando um grande reservatório potencial para casos ativos futuros [29]. Para alcançar as metas globais de eliminação da TB, são necessárias intervenções de saúde pública direcionadas, especialmente em populações vulneráveis e regiões de alta carga [26].

2.2.2 Epidemiologia no Brasil

A prevalência da TB no Brasil varia significativamente entre diferentes populações e regiões. Segundo dados mais recentes do Ministério da Saúde, em 2023, o país registrou mais de 84 mil casos novos da doença, resultando em um coeficiente de incidência de 39,7 casos por 100 mil habitantes. Além disso, ocorreram mais de 5.900 óbitos atribuídos à TB, correspondendo a um coeficiente de mortalidade de 2,8 por 100 mil habitantes [30]. A tuberculose extrapulmonar apresentou um coeficiente

de incidência de 4,8 casos por 100 mil habitantes, indicando a importância de atenção contínua a todas as formas clínicas da doença [30].

Um estudo publicado na The Lancet Global Health identificou que a recessão econômica ocorrida no Brasil foi associada a um excesso de mais de 22 mil casos de TB entre 2015 e 2019, número superior ao esperado para o período. No mesmo intervalo, também foi observado um excesso de mais de 5 mil mortes pela doença. Esses aumentos foram mais pronunciados em populações socialmente vulneráveis, como pessoas em situação de rua e indivíduos vivendo com HIV. Os autores apontam que fatores como o desemprego, o aumento da pobreza e a redução de investimentos em saúde pública e assistência social podem ter contribuído diretamente para o crescimento dos casos e óbitos por TB no país durante os anos analisados[31]. Além disso, no Brasil, a prevalência de TB na população carcerária é extremamente alta, com estudos mostrando taxas de prevalência de até 8.497 por 100.000 pessoas em ambientes prisionais[32].

2.2.3 Epidemiologia no Rio Grande do Sul e Porto Alegre

De acordo com o Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde, a taxa de incidência de TB no Rio Grande do Sul, em 2022, foi de aproximadamente 30 casos por 100 mil habitantes, inferior à média nacional, que gira em torno de 35 a 40 casos por 100 mil habitantes. Entretanto, algumas cidades, como Porto Alegre, apresentam índices mais elevados, ultrapassando os 70 casos por 100 mil habitantes, o que a coloca entre as capitais com maior incidência da doença no Brasil [2].

Além disso, fatores como coinfecção por HIV, condições de vulnerabilidade social e dificuldades no acesso ao diagnóstico e tratamento contribuem para a manutenção da doença em níveis elevados. Segundo a Secretaria Estadual da Saúde do RS, aproximadamente 20% dos casos de tuberculose no estado estão associados ao HIV, o que agrava o prognóstico dos pacientes [33].

2.2.4 Epidemiologia no Município de Alvorada

Alvorada, município do Rio Grande do Sul, apresenta uma das maiores incidências de TB do Estado. Em 2017, a taxa de incidência era de 91 casos por 100 mil habitantes, quase três vezes a média nacional [34]. Entre 2008 e 2010, um estudo retrospectivo analisou o perfil dos pacientes com TB em Alvorada demonstrando que a média de idade dos pacientes foi de 37,7 anos, com predominância do sexo masculino (73%), sendo a forma pulmonar da doença a mais prevalente. As taxas de cura foram de 75,9%, enquanto 16,6% abandonaram o tratamento e 4,6% foram a óbito [35]. Em 2021, Alvorada recebeu uma "Menção Honrosa" por atingir metas relacionadas ao exame de contatos de casos novos de tuberculose pulmonar com confirmação laboratorial e à realização de exames de cultura entre os casos de retratamento. A cidade foi a única no Rio Grande do Sul a alcançar essas metas naquele ano.

2.3. PATOGÊNESE

A patogênese da TB é complexa e envolve múltiplas estratégias de evasão e manipulação do sistema imunológico do hospedeiro. Após a inalação de aerossóis contaminados, o Mtb é fagocitado pelos macrófagos alveolares nos pulmões, que são as primeiras células a interagir com o patógeno [36]. No entanto, ao invés de ser destruído, o Mtb desenvolveu mecanismos para sobreviver e se replicar dentro dos macrófagos, inibindo a maturação e acidificação dos fagolisossomos, o que impede a destruição bacteriana [37].

O Mtb utiliza uma variedade de fatores de virulência, como proteínas e lipídios, para modular as funções dos macrófagos e as respostas inflamatórias [38]. Esses fatores incluem antígenos como ESAT-6 e proteínas de choque térmico, que podem danificar organelas celulares e atrasar as

respostas imunes inatas e adaptativas [39]. Além disso, o Mtb pode induzir respostas de estresse celular que levam à apoptose ou necrose, ou, alternativamente, a respostas imunes eficazes que podem eliminar o patógeno [39].

A formação de granulomas é uma característica central da infecção por Mtb, onde células imunes se organizam em torno dos macrófagos infectados para conter a infecção. No entanto, o Mtb pode persistir dentro desses granulomas, levando a uma infecção latente que pode reativar-se sob condições favoráveis, como imunossupressão [37,40]. A capacidade do Mtb de manipular o ambiente imunológico e criar um estado de equilíbrio entre controle imunológico e persistência bacteriana é um desafio significativo para o tratamento e controle da tuberculose [38,41].

Esses mecanismos de evasão e manipulação do sistema imunológico tornam o Mtb um patógeno altamente adaptado, complicando os esforços de tratamento e controle da doença [38,39].

2.4 DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE

2.4.1 Sinais e Sintomas

Os sinais e sintomas da TB pulmonar são variados e podem incluir tosse persistente, febre, sudorese noturna, hemoptise, perda de peso e diminuição do apetite [42,43]. A tosse, frequentemente produtiva, é o sintoma mais comum e, segundo a OMS, uma tosse que persiste por duas semanas ou mais deve ser investigada em países com alta prevalência de TB [42]. Além disso, a presença de febre, sudorese noturna, hemoptise e perda de peso são sintomas endossados pela OMS que, quando associados à tosse, aumentam a probabilidade de TB pulmonar [42].

2.4.2 Diagnóstico Radiológico

A radiografia de tórax (RT) é tradicionalmente o primeiro exame de imagem solicitado para os pacientes com suspeita de TB, devido à sua ampla disponibilidade e custo relativamente baixo [45]. Este exame apresenta alta sensibilidade para a detecção de manifestações típicas da tuberculose ativa, como cavitações, consolidações e adenopatia hilar ou mediastinal, especialmente localizadas nos lobos superiores ou nos segmentos superiores dos lobos inferiores [1,45]. No entanto, a especificidade da RT pode ser limitada, uma vez que os achados radiográficos podem se sobrepor a outras infecções pulmonares não tuberculosas, neoplasias e doenças intersticiais [1,45]. Indivíduos com AIDS e contagem de CD4 muito baixa podem apresentar radiografias normais ou com alterações atípicas, tornando a tomografia computadorizada (TC) um recurso diagnóstico essencial nesses casos [45].

A TC de alta resolução pode identificar lesões precoces, como pequenos nódulos centrolobulares e o padrão de "árvore em brotamento", característico da TB ativa [2,43]. Além disso, a TC auxilia na diferenciação entre TB ativa e sequelas da doença, como fibrose e bronquiectasias [6,46]. Nos últimos anos, a inteligência artificial (IA) tem sido incorporada ao diagnóstico radiológico da TB, com sistemas de aprendizado profundo e diagnóstico assistido por computador (CAD) [47,48]. Essas tecnologias têm demonstrado alta sensibilidade e especificidade, reduzindo a necessidade de interpretação manual das imagens e auxiliando na triagem de grandes populações [7,48]. Estudos recentes indicam que os algoritmos de IA podem detectar padrões radiológicos de TB com desempenho comparável ao de radiologistas experientes, tornando-se uma ferramenta promissora para áreas com escassez de especialistas [8,49]. Além disso, sistemas como o CAD4TB já estão sendo implementados em países endêmicos, melhorando a capacidade de diagnóstico em regiões de baixa infraestrutura médica [9,50].

Embora a RT e a TC sejam os métodos de imagem mais utilizados, a ultrassonografia pulmonar tem sido investigada como uma alternativa viável para o diagnóstico da TB, especialmente em locais onde a RT não está amplamente disponível [10,51]. A ultrassonografia pode identificar derrames pleurais e linfadenopatia mediastinal, sendo útil no contexto da tuberculose pleural e extrapulmonar [51]. No entanto, sua capacidade de detectar cavitações pulmonares é limitada, tornando-a um exame complementar, e não substitutivo, às técnicas radiológicas convencionais [51].

2.4.3 Diagnóstico microbiológico

2.4.3.1 Baciloscopia de Escarro

A baciloscopia de escarro envolve a coleta de amostras de escarro, que são submetidas à coloração de Ziehl-Neelsen para a detecção de bacilos ácido-resistentes (BAAR), característicos do Mtb [52–54]. A sensibilidade da microscopia de escarro é limitada, geralmente em torno de 50%, e pode ser ainda menor em pacientes coinfectados com HIV. Para melhorar a sensibilidade, métodos como o tratamento prévio do escarro com hipoclorito de sódio (método de bleach) têm sido investigados, mostrando um aumento na recuperação de bacilos [53]. Além disso, a automação da microscopia de escarro tem sido explorada para aumentar a precisão e reduzir a dependência do operador [52,55].

A microscopia de escarro é frequentemente utilizada como um teste de triagem inicial, e resultados positivos são geralmente confirmados por cultura de micobactérias, que é mais sensível, ou por testes moleculares rápidos, como o Xpert MTB/RIF, que também pode detectar resistência a medicamentos [56].

2.4.3.2 Cultura para Micobactérias

O cultivo de micobactérias é considerado o padrão-ouro para o diagnóstico laboratorial da TB pulmonar e outras infecções micobacterianas [1], pois permite o isolamento e a identificação do complexo Mtb e das micobactérias que não são tuberculosas, para posterior realização do Teste de Sensibilidade às drogas Antimicrobianas.

A demora na obtenção dos resultados da baciloscopia, que pode levar de duas a oito semanas, compromete sua aplicabilidade na prática clínica e na definição precoce da conduta terapêutica[57]. A TB pulmonar com baciloscopia negativa (TPBN) representa entre 30% e 60% dos casos, variando conforme a região[58]. No Brasil, aproximadamente 24% a 30% dos casos de TB pulmonar em adultos são classificados como TPBN [59]. Embora os casos com baciloscopia positiva sejam considerados os principais responsáveis pela transmissão da doença, estima-se que 10% a 20% das infecções por TB na comunidade sejam atribuídas a indivíduos com TPBN [60,61].

2.4.4 Diagnóstico molecular

Os métodos moleculares de amplificação de ácidos nucleicos têm sido amplamente empregados no diagnóstico da tuberculose devido à sua elevada sensibilidade, especificidade e rapidez na obtenção dos resultados. Entre essas tecnologias, destaca-se o GeneXpert® MTB/RIF, um teste molecular automatizado de fácil operação, que possibilita a detecção simultânea do Mtb e da resistência à rifampicina[10].

2.4.4.1 Gene® Xpert Mycobacterium tuberculosis/Rifampicin (MTB/RIF)

O diagnóstico molecular da TB utilizando o teste Xpert MTB/RIF é um método rápido e eficaz que utiliza a técnica de amplificação de ácido nucleico para detectar o complexo Mtb e determina a resistência à rifampicina. Este teste é recomendado pela OMS e é amplamente utilizado em diversos contextos clínicos, incluindo TB pulmonar e extrapulmonar[62–64].

O Xpert MTB/RIF é capaz de fornecer resultados em aproximadamente duas horas, o que representa uma vantagem significativa em relação aos métodos tradicionais de cultura, que podem levar semanas para fornecer resultados. A sensibilidade e especificidade do teste variam conforme o tipo de amostra e a forma de TB, mas geralmente são altas para a detecção de TB pulmonar[65]. Em casos de TB extrapulmonar, como a meningite tuberculosa, a sensibilidade pode ser menor, mas ainda assim o teste oferece uma rápida confirmação diagnóstica[66,67].

Além de detectar a presença do complexo Mtb, o Xpert MTB/RIF também identifica mutações no gene rpoB, que estão associadas à resistência à rifampicina. Isso é crucial para o manejo adequado de casos de TB multirresistente (MDR-TB)[68,69]. A capacidade de detectar resistência à rifampicina rapidamente permite que os clínicos iniciem o tratamento apropriado sem demora, melhorando os resultados clínicos e ajudando a controlar a propagação da doença [63,69].

2.4.4.2 Gene® Xpert MTB/RIF Ultra

O teste Xpert MTB/RIF Ultra é uma versão aprimorada do teste Xpert MTB/RIF, desenvolvido para aumentar a sensibilidade na detecção do complexo Mtb e da resistência à rifampicina[62,70–72]. Esse teste utiliza a amplificação de ácido nucleico para detectar a presença de DNA de Mtb, e é especialmente eficaz em amostras paucibacilares, onde a carga bacteriana é baixa,

como em casos de tuberculose extrapulmonar[62,72,73]. A sensibilidade do Xpert Ultra é superior à do Xpert MTB/RIF, especialmente em amostras de escarro negativo para baciloscopia e em pacientes vivendo com HIV[71,72]. No entanto, essa maior sensibilidade pode vir acompanhada de uma redução na especificidade, o que pode resultar em mais resultados falso-positivos, especialmente em ambientes de baixa prevalência de TB.

O teste também introduz a categoria de resultados "trace", que indica a detecção de uma quantidade muito baixa de DNA de Mtb. Esses resultados são considerados positivos, mas podem exigir interpretação clínica cuidadosa para evitar diagnósticos errôneos[74]. Em relação à resistência à rifampicina, o Xpert Ultra mantém uma alta sensibilidade e especificidade, similar ao Xpert MTB/RIF, embora em ambientes de baixa prevalência, a carga bacilar muito baixa possa impactar o valor preditivo positivo para a detecção de resistência[75].

2.5 TRATAMENTO

2.5.1 Tuberculose ativa

O tratamento da TB ativa é baseado em um regime padrão, que consiste em uma fase inicial de dois meses com o uso combinado de isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol. Essa fase é seguida por uma fase de continuação, que dura de quatro a sete meses, utilizando isoniazida e rifampicina. Este esquema terapêutico é amplamente recomendado por diretrizes internacionais e adotado em diversos países, incluindo o Brasil, para o tratamento de pacientes com tuberculose pulmonar sem suspeita de resistência aos medicamentos de primeira linha [76,77].

2.5.2 Tuberculose latente

O tratamento da infecção latente por TB (ILTB) desempenha um papel fundamental na estratégia global de controle da doença, ao reduzir o risco de progressão para a forma ativa. Tradicionalmente, a isoniazida utilizada por seis a nove meses tem sido o regime mais empregado [78,79]. Contudo, evidências acumuladas nas últimas décadas demonstraram que regimes alternativos, como a rifampicina administrada por quatro meses ou a combinação de isoniazida com rifapentina uma vez por semana durante três meses, apresentam eficácia equivalente à da isoniazida isolada, com vantagens importantes [80]. Esses esquemas mais curtos estão associados a maiores taxas de conclusão do tratamento, menor frequência de eventos adversos e melhor adesão, fatores determinantes para o sucesso terapêutico em nível populacional [81].

2.6 DESFECHOS DO TRATAMENTO

Os desfechos do tratamento da TB são indicadores cruciais da eficácia dos programas de controle da doença. Os desfechos podem ser classificados como sucesso ou insucesso do tratamento. O sucesso do tratamento geralmente inclui pacientes que foram curados ou que completaram o tratamento, enquanto os desfechos desfavoráveis podem incluir falha no tratamento, perda de seguimento, recaída ou morte.

De acordo com as diretrizes brasileiras, a falha no tratamento da TB é definida como baciloscopia de escarro positiva persistente ao final do tratamento; paciente que inicialmente apresentou baciloscopia de escarro fortemente positiva e mantém essa positividade até o quarto mês de tratamento; e pacientes com baciloscopia de escarro inicialmente positiva, seguida de negativa e nova positividade, por dois meses consecutivos, a partir do quarto mês de tratamento.

A falha pode ser atribuída a vários fatores, incluindo resistência aos medicamentos, adesão inadequada ao regime terapêutico, ou problemas relacionados à absorção dos medicamentos[82–84]. Estudos realizados em diferentes contextos geográficos e populacionais mostram variações nos desfechos do tratamento. Estudo realizado na Etiópia relatou uma taxa de sucesso de tratamento de 88,4%, enquanto outro estudo no mesmo país encontrou uma taxa de sucesso de 94,2%[85,86]. Em contraste, um estudo na Nigéria relatou uma taxa média anual de sucesso de 75,3%[87]. Esses estudos destacam que fatores como idade, status nutricional, presença de comorbidades (como HIV), e adesão ao tratamento são determinantes importantes dos desfechos do tratamento[85–87].

A coinfecção TB/HIV é frequentemente associada a piores desfechos de tratamento, com taxas de sucesso mais baixas e maiores taxas de mortalidade[88]. Além disso, fatores comportamentais, como o uso de drogas e tabaco, também estão associados a desfechos desfavoráveis, como perda de seguimento[83].

3. JUSTIFICATIVA

A TB continua sendo um importante desafio de saúde pública, especialmente em países de alta carga, como o Brasil. Com a substituição da baciloscopia pelo Xpert MTB/RIF Ultra como teste diagnóstico inicial recomendado pela OMS, a densidade semiquantitativa fornecida por este exame tornou-se, na prática, a principal estimativa disponível da carga bacilar inicial. Embora estudos anteriores tenham demonstrado correlação entre essa densidade e a carga bacilar, ainda não está claro se ela pode predizer a resposta ao tratamento. Considerando que a carga bacilar é um fator prognóstico reconhecido na TB pulmonar, investigar a associação entre a densidade do Xpert e os desfechos terapêuticos é relevante, podendo otimizar o uso dessa ferramenta no manejo clínico e nas estratégias de controle da doença.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a associação do valor da densidade do teste Xpert MTB/RIF Ultra com os resultados do tratamento da TB.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever a distribuição das categorias de densidade do Xpert MTB/RIF Ultra nos pacientes com TB pulmonar.
- Comparar os desfechos do tratamento (cura, abandono e óbito) entre os grupos de densidade do Xpert MTB/RIF Ultra (traços/muito baixa, baixa e média/alta)
- Analisar a ocorrência de mudanças de diagnóstico nos pacientes com resultado de densidade "traços" no Xpert MTB/RIF Ultra

5. REFERÊNCIAS

1. Global Tuberculosis Report 2024. 1st ed. Geneva: World Health Organization; 2024. 1 p.

2. Ministério da Saúde (BR). Boletim Epidemiológico de Tuberculose 2023. Brasília: Ministério da Saúde; 2023.

3. Palomino J, Leão S, Ritacco V. Tuberculosis 2007: from basic science to patient care. Bourcillier, Belgium: TuberculosisWorld; 2007.

4. Steingart KR, Schiller I, Horne DJ, Pai M, Boehme CC, Dendukuri N. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. Cochrane Infectious Diseases Group, organizador. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2014; Disponível em: https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009593.pub3

5. World Health Organization (WHO). WHO meeting report of a technical expert consultation: non-inferiority analysis of Xpert MTB/RIF Ultra compared to Xpert MTB/RIF. Geneva: WHO; 2017.

6. Dorman SE, Schumacher SG, Alland D, Nabeta P, Armstrong DT, King B, et al. Xpert MTB/RIF Ultra for detection of Mycobacterium tuberculosis and rifampicin resistance: a prospective multicentre diagnostic accuracy study. The Lancet Infectious Diseases. 2018; 18(1):76–84.

7. Chakravorty S, Simmons AM, Rowneki M, Parmar H, Cao Y, Ryan J, et al. The New Xpert MTB/RIF Ultra: Improving Detection of Mycobacterium tuberculosis and Resistance to Rifampin in an Assay Suitable for Point-of-Care Testing. Nacy CA, organizador. mBio. 2017;8(4):e00812-17.

8. Creswell J, Codlin AJ, Andre E, Micek MA, Bedru A, Carter EJ, et al. Results from early programmatic implementation of Xpert MTB/RIF testing in nine countries. BMC Infect Dis. 2014;14(1):2.

9. Theron G, Peter J, Van Zyl-Smit R, Mishra H, Streicher E, Murray S, et al. Evaluation of the Xpert MTB/RIF Assay for the Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis in a High HIV Prevalence Setting. Am J Respir Crit Care Med. 2011;184(1):132–40.

10. 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):1005–15.

11. Cattamanchi A, Davis J, Pai M, et al. Does the diagnostic accuracy of Xpert MTB/RIF for pulmonary tuberculosis differ by patient subgroup? A systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2019;19(6):701–12.

12. 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.

13. Olaru I, von Groote-Bidlingmaier F, Heyckendorf J, et al. Early microbiological response to tuberculosis therapy as a predictor of long-term outcome: a meta-analysis of current evidence. Sci Rep. 2018;8(1):488.

14. Mase SR, Ramsay A, Ng V, Henry M, Hopewell PC, Cunningham J, et al. Yield of serial sputum specimen examinations in the diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review. Int J Tuberc Lung Dis. 2007;11(5):485–95.

15. Muttamba W, Kyany'a C, Byakika-Kibwika P, et al. Association between Xpert MTB/RIF Ultra semiquantitative results and tuberculosis treatment outcomes. BMC Infect Dis. 2020;(20(1):104).

16. Cooper SL, Requijo RM, Lucius AL, Schneider DA. Biochemical characterization of Mycobacterial RNA polymerases. Champion PA, organizador. J Bacteriol. 2024;206(10):e00256-24.

17. Goig GA, Windels EM, Loiseau C, Stritt C, Biru L, Borrell S, et al. Ecology, global diversity and evolutionary mechanisms in the Mycobacterium tuberculosis complex. Nat Rev Microbiol

[Internet]. 25 de março de 2025; Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41579-025-01159-w

18. Orgeur M, Sous C, Madacki J, Brosch R. Evolution and emergence of Mycobacterium tuberculosis. FEMS Microbiology Reviews. 2024;48(2):fuae006.

19. Gagneux S. Ecology and evolution of Mycobacterium tuberculosis. Nat Rev Microbiol. 2018;16(4):202–13.

20. Ahmad F, Rani A, Alam A, Zarin S, Pandey S, Singh H, et al. Macrophage: A Cell With Many Faces and Functions in Tuberculosis. Front Immunol. 2022;13:747799.

21. Gordon SV, Parish T. Microbe Profile: Mycobacterium tuberculosis: Humanity's deadly microbial foe: This article is part of the Microbe Profiles collection. Microbiology. 2018;164(4):437–9.

22. Koch A, Mizrahi V. Mycobacterium tuberculosis. Trends in Microbiology. 2018;26(6):555–6.

23. Rahlwes KC, Dias BRS, Campos PC, Alvarez-Arguedas S, Shiloh MU. Pathogenicity and virulence of Mycobacterium tuberculosis. Virulence. 2023;14(1):2150449.

24. Ledesma JR, Ma J, Zhang M, Basting AVL, Chu HT, Vongpradith A, et al. Global, regional, and national age-specific progress towards the 2020 milestones of the WHO End TB Strategy: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. The Lancet Infectious Diseases. 2024;24(7):698–725.

25. Falzon D, Zignol M, Bastard M, Floyd K, Kasaeva T. The impact of the COVID-19 pandemic on the global tuberculosis epidemic. Front Immunol. 2023;14:1234785.

26. Yang H, Ruan X, Li W, Xiong J, Zheng Y. Global, regional, and national burden of tuberculosis and attributable risk factors for 204 countries and territories, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Diseases 2021 study. BMC Public Health. 2024;24(1):3111.

27. Shang W, Cao G, Jing W, Liu J, Liang W, Liu M. Global Burden of Tuberculosis in Adolescents and Young Adults: 1990–2019. Pediatrics. 2024;153(4):e2023063910.

28. Li X, Li Y, Guo L, Chen Y, Wang G, Zhang H. Tuberculosis incidence, deaths and disability-adjusted life years in children and adolescence, 1990–2021: Results from the Global Burden of Disease Study 2021. Nejadghaderi SA, organizador. PLoS ONE. 2025;20(3):e0317880.

29. Cohen A, Mathiasen VD, Schön T, Wejse C. The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. 2019;54(3):1900655.

30. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Boletim Epidemiológico: Tuberculose 2024. Brasília: Ministério da Saúde; 2024. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/t/tuberculose/situacao-epidemiologica/apresentacao-dados-epidemiologicos-da-tuberculose-no-brasil.

31. Li Y, De Macedo Couto R, Pelissari DM, Costa Alves L, Bartholomay P, Maciel EL, et al. Excess tuberculosis cases and deaths following an economic recession in Brazil: an analysis of nationally representative disease registry data. The Lancet Global Health. 2022;10(10):e1463–72

32. Pivetta De Araujo RC, Martinez L, Da Silva Santos A, Ferreira Lemos E, Dias De Oliveira R, Croda M, et al. Serial Mass Screening for Tuberculosis Among Incarcerated Persons in Brazil. Clinical Infectious Diseases. 2024;78(6):1669–76.

33. Rio Grande do Sul. Secretaria Estadual da Saúde. Tuberculose no RS: situação epidemiológica [Internet]. 2023. Disponível em: https://saude.rs.gov.br/tuberculose

34. Brasil 61. Alvorada (RS): cidade tenta diminuir casos de tuberculose [Internet]. 2017. Disponível em: https://brasil61.com/n/alvorada-rs-cidade-tenta-diminuir-casos-de-tuberculose-ptub170060

35. Lima A, Santos R, Gonçalves C, Bittencourt H, Moreira J. Tuberculose em um município da Região Metropolitana de Porto Alegre: características dos pacientes e desfecho do tratamento. Rev HCPA. 2012.

36. Queval CJ, Brosch R, Simeone R. The Macrophage: A Disputed Fortress in the Battle against Mycobacterium tuberculosis. Front Microbiol. 2017;8:2284.

37. Zhai W, Wu F, Zhang Y, Fu Y, Liu Z. The Immune Escape Mechanisms of Mycobacterium Tuberculosis. IJMS. 2019;20(2):340.

38. Chandra P, Grigsby SJ, Philips JA. Immune evasion and provocation by Mycobacterium tuberculosis. Nat Rev Microbiol. 2022;20(12):750–66.

39. Ghoshal A, Verma A, Bhaskar A, Dwivedi VP. The uncharted territory of host-pathogen interaction in tuberculosis. Front Immunol. 2024;15:1339467.

40. Peddireddy V, Doddam SN, Ahmed N. Mycobacterial Dormancy Systems and Host Responses in Tuberculosis. Front Immunol [Internet]. 2017;8. Disponível em: http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2017.00084/full

41. Cambier CJ, Falkow S, Ramakrishnan L. Host Evasion and Exploitation Schemes of Mycobacterium tuberculosis. Cell. 2014;159(7):1497–509.

42. Field SK, Escalante P, Fisher DA, Ireland B, Irwin RS, Adams TM, et al. Cough Due to TB and Other Chronic Infections. Chest. 2018;153(2):467–97.

43. Trajman A, Campbell JR, Kunor T, Ruslami R, Amanullah F, Behr MA, et al. Tuberculosis. The Lancet. 2025;405(10481):850–66.

44. Unnewehr M, Meyer-Oschatz F, Friederichs H, Windisch W, Schaaf B. Clinical and imaging factors that can predict contagiousness of pulmonary tuberculosis. BMC Pulm Med. 2023;23(1):328.

45. Ravenel JG, Chung JH, Ackman JB, De Groot PM, Johnson GB, Jokerst C, et al. ACR Appropriateness Criteria® Imaging of Possible Tuberculosis. Journal of the American College of Radiology. 2017;14(5):S160–5.

46. Fentress M, Ugarte-Gil C, Cervantes M, Rivas D, Moore D, Caliguiri P, et al. Lung Ultrasound Findings Compared with Chest X-Ray Findings in Known Pulmonary Tuberculosis Patients: A Cross-Sectional Study in Lima, Peru. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 2020;103(5):1827–33.

47. Pinto LM, Dheda K, Theron G, Allwood B, Calligaro G, Van Zyl-Smit R, et al. Development of a Simple Reliable Radiographic Scoring System to Aid the Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis. Santin M, organizador. PLoS ONE. 2013;8(1):e54235.

48. Murphy K, Habib SS, Zaidi SMA, Khowaja S, Khan A, Melendez J, et al. Computer aided detection of tuberculosis on chest radiographs: An evaluation of the CAD4TB v6 system. Sci Rep. 2020;10(1):5492.

49. Qin ZZ, Ahmed S, Sarker MS, Paul K, Adel ASS, Naheyan T, et al. Tuberculosis detection from chest x-rays for triaging in a high tuberculosis-burden setting: an evaluation of five artificial intelligence algorithms. The Lancet Digital Health. 2021;3(9):e543–54.

50. Melendez J, Sánchez CI, Philipsen RHHM, Maduskar P, Dawson R, Theron G, et al. An automated tuberculosis screening strategy combining X-ray-based computer-aided detection and clinical information. Sci Rep. 2016;6(1):25265.

51. Wong K, Antonio M, Becker M, et al. Lung ultrasound for tuberculosis screening: a systematic review and meta-analysis. Chest. 2023;163(2):386-397.

52. Zingue D, Weber P, Soltani F, Raoult D, Drancourt M. Automatic microscopic detection of mycobacteria in sputum: a proof-of-concept. Sci Rep. 2018;8(1):11308.

53. Rosales-Rimache J, Nunayalle-Vargas M, Rueda-Torres L, Inolopú-Cucche J. Performance of Bleach Method Sputum Smear Microscopy for the Diagnosis of Tuberculosis in a Highly Endemic District in Lima, Peru. IJERPH. 2022;20(1):135.

54. Quincó P, Bührer-Sékula S, Brandão W, Monte R, Souza SL, Saraceni V, et al. Increased Sensitivity in Diagnosis of Tuberculosis in HIV-Positive Patients through the Small-Membrane-Filter Method of Microscopy. J Clin Microbiol. 2013;51(9):2921–5.

55. Serrão MKM, Costa MGF, Fujimoto LBM, Ogusku MM, Costa Filho CFF. Automatic bright-field smear microscopy for diagnosis of pulmonary tuberculosis. Computers in Biology and Medicine. 2024;172:108167.

56. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. Clinical Infectious Diseases. 2016;63(7):e147–95.

57. Conde MB, Melo FAFD, Marques AMC, Cardoso NC, Pinheiro VGF, Dalcin PDTR, et al. III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. J bras pneumol. 2009;35(10):1018–48.

58. World Health Organization. Improving the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary and extrapulmonary tuberculosis among adults and adolescents: recommendations for HIV-prevalent and resource-constrained settings/Stop TB Department; Department of HIV/AIDS. Department of HIV/AIDS.; 2007.

59. Brasil. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose 2011. 2011.

60. Hernandez-Garduno E. Transmission of tuberculosis from smear negative patients: a molecular epidemiology study. Thorax. 2004;59(4):286–90.

61. Tostmann A, Kik SV, Kalisvaart NA, Sebek MM, Verver S, Boeree MJ, et al. Tuberculosis Transmission by Patients with Smear-Negative Pulmonary Tuberculosis in a Large Cohort in The Netherlands. CLIN INFECT DIS. 2008;47(9):1135–42.

62. Kohli M, Schiller I, Dendukuri N, Yao M, Dheda K, Denkinger CM, et al. Xpert MTB/RIF Ultra and Xpert MTB/RIF assays for extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. Cochrane Infectious Diseases Group, organizador. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 15 de janeiro de 2021; 2021(1). Disponível em: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD012768.pub3

63. Pongpeeradech N, Kasetchareo Y, Chuchottaworn C, Lawpoolsri S, Silachamroon U, Kaewkungwal J. Evaluation of the use of GeneXpert MTB/RIF in a zone with high burden of tuberculosis in Thailand. Bhatta DR, organizador. PLoS ONE. 2022;17(7):e0271130.

64. Tomaz APDO, Raboni SM, Kussen GMB, Da Silva Nogueira K, Lopes Ribeiro CE, Costa LMD. The Xpert® MTB/RIF diagnostic test for pulmonary and extrapulmonary tuberculosis in immunocompetent and immunocompromised patients: Benefits and experiences over 2 years in different clinical contexts. Banada PP, organizador. PLoS ONE. 2021;16(3):e0247185.

65. Kabir S, Parash MTH, Emran NA, Hossain ABMT, Shimmi SC. Diagnostic challenges and Gene-Xpert utility in detecting Mycobacterium tuberculosis among suspected cases of Pulmonary tuberculosis. Quinn F, organizador. PLoS ONE. 2021;16(5):e0251858.

66. Krishnakumariamma K, Ellappan K, Muthuraj M, Tamilarasu K, Kumar SV, Joseph NM. Molecular diagnosis, genetic diversity and drug sensitivity patterns of Mycobacterium tuberculosis strains isolated from tuberculous meningitis patients at a tertiary care hospital in South India. Sola C, organizador. PLoS ONE. 2020;15(10):e0240257.

67. Metcalf T, Soria J, Montano SM, Ticona E, Evans CA, Huaroto L, et al. Evaluation of the GeneXpert MTB/RIF in patients with presumptive tuberculous meningitis. Mokrousov I, organizador. PLoS ONE. 2018;13(6):e0198695.

68. Cao Y, Parmar H, Simmons AM, Kale D, Tong K, Lieu D, et al. Automatic Identification of Individual rpoB Gene Mutations Responsible for Rifampin Resistance in Mycobacterium tuberculosis by Use of Melting Temperature Signatures Generated by the Xpert MTB/RIF Ultra Assay. Land GA, organizador. J Clin Microbiol. 2019;58(1):e00907-19.

69. Chiang TY, Fan SY, Jou R. Performance of an Xpert-based diagnostic algorithm for the rapid detection of drug-resistant tuberculosis among high-risk populations in a low-incidence setting. Chatterji D, organizador. PLoS ONE. 2018;13(7):e0200755.

70. Kay AW, Ness T, Verkuijl SE, Viney K, Brands A, Masini T, et al. Xpert MTB/RIF Ultra assay for tuberculosis disease and rifampicin resistance in children. Cochrane Infectious Diseases Group, organizador. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet];2022(9). Disponível em: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD013359.pub3

71. Zifodya JS, Kreniske JS, Schiller I, Kohli M, Dendukuri N, Schumacher SG, et al. Xpert Ultra versus Xpert MTB/RIF for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults with presumptive pulmonary tuberculosis. Cochrane Infectious Diseases Group, organizador. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet];2021(5). Disponível em: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009593.pub5

72. Mekkaoui L, Hallin M, Mouchet F, Payen MC, Maillart E, Clevenbergh P, et al. Performance of Xpert MTB/RIF Ultra for diagnosis of pulmonary and extra-pulmonary tuberculosis, one year of use in a multi-centric hospital laboratory in Brussels, Belgium. Quinn F, organizador. PLoS ONE. 2021;16(4):e0249734.

73. Bouzouita I, Ghariani A, Dhaou KB, Jemaeil S, Essaalah L, Bejaoui S, et al. Usefulness of Xpert MTB/RIF Ultra for rapid diagnosis of extrapulmonary tuberculosis in Tunisia. Sci Rep. 26 de janeiro de 2024;14(1):2217.

74. Minnies S, Reeve BWP, Rockman L, Nyawo G, Naidoo CC, Kitchin N, et al. Xpert MTB/RIF Ultra Is Highly Sensitive for the Diagnosis of Tuberculosis Lymphadenitis in a High-HIV Setting. Turenne CY, organizador. J Clin Microbiol. 2021;59(12):e01316-21.

75. Cuella-Martin I, Hakizayezu F, Ahmed A, Runyambo D, Niyompano H, Keysers J, et al. Paucibacillary tuberculosis drives the low positive predictive value of Xpert MTB/RIF Ultra for rifampicin resistance detection in low-prevalence settings. Clinical Infectious Diseases. 2025;ciaf132.

76. Haas M, Belknap R. Updates in the Treatment of Active and Latent Tuberculosis. Semin Respir Crit Care Med. 2018;39(03):297–309.

77. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. 2022.

78. Cola JP, Prado TND, Campos BA, Borges BJP, Alves BMCS, Jezus SVD, et al. Protocol for pragmatic randomized clinical trial to evaluate the completion of treatment of latent Mycobacterium tuberculosis infection with Isoniazid in the 300 mg formulation. Quinn F, organizador. PLoS ONE. 2023;18(2):e0281638.

79. Huaman MA, Sterling TR. Treatment of Latent Tuberculosis Infection—An Update. Clinics in Chest Medicine. 2019;40(4):839–48.

80. Yoopetch P, Anothaisintawee T, Gunasekara ADM, Jittikoon J, Udomsinprasert W, Thavorncharoensap M, et al. Efficacy of anti-tuberculosis drugs for the treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review and network meta-analysis. Sci Rep. 2023;13(1):16240.

81. Zenner D, Beer N, Harris RJ, Lipman MC, Stagg HR, Van Der Werf MJ. Treatment of Latent Tuberculosis Infection: An Updated Network Meta-analysis. Ann Intern Med. 2017;167(4):248–55.

82. Ryuk DK, Pelissari DM, Alves K, Oliveira PB, Castro MC, Cohen T, et al. Predictors of unsuccessful tuberculosis treatment outcomes in Brazil: an analysis of 259,484 patient records. BMC Infect Dis. 2024;24(1):531.

83. Ridolfi F, Peetluk L, Amorim G, Turner M, Figueiredo M, Cordeiro-Santos M, et al. Tuberculosis Treatment Outcomes in Brazil: Different Predictors for Each Type of Unsuccessful Outcome. Clinical Infectious Diseases. 2023;76(3):e930–7.

84. Cardoso MA, Brasil PEAAD, Schmaltz CAS, Sant'Anna FM, Rolla VC. Tuberculosis Treatment Outcomes and Factors Associated with Each of Them in a Cohort Followed Up between 2010 and 2014. BioMed Research International. 2017;2017:1–7.

85. Limenh LW, Kasahun AE, Sendekie AK, Seid AM, Mitku ML, Fenta ET, et al. Tuberculosis treatment outcomes and associated factors among tuberculosis patients treated at healthcare facilities of Motta Town, Northwest Ethiopia: a five-year retrospective study. Sci Rep. 2024;14(1):7695.

86. Hayre K, Takele MK, Birri DJ. Tuberculosis treatment outcomes and associated factors at Alemgena Health Center, Sebeta, Oromia, Ethiopia. Quinn F, organizador. PLoS ONE. 2024;19(5):e0303797.

87. Alao MA, Maroushek SR, Chan YH, Asinobi AO, Slusher TM, Gbadero DA. Treatment outcomes of Nigerian patients with tuberculosis: A retrospective 25-year review in a regional medical center. Wingfield TE, organizador. PLoS ONE. 2020;15(10):e0239225.

88. Omara G, Bwayo D, Mukunya D, Nantale R, Okia D, Matovu JKB, et al. Tuberculosis treatment success rate and its predictors among TB HIV co-infected patients in East and North Eastern Uganda. Sci Rep. 2025;15(1):5532.

6. ARTIGO CIENTÍFICO

Title: Associação da densidade do Xpert MTB/RIF Ultra com os desfechos do tratamento da tuberculose

Autores: Karin Aline Rauber[1], Denise Rossato Silva[1,2].

[1]Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil

[2]Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil.

RESUMO

Introdução: Estudos já mostraram que a densidade do teste Xpert MTB/RIF se correlaciona com a carga bacilar na tuberculose (TB); no entanto, a questão importante de saber se a densidade prevê a resposta ao tratamento permanece sem resposta. Portanto, o objetivo deste estudo é avaliar a associação do valor da densidade do teste Xpert MTB/RIF Ultra com os resultados do tratamento da TB. **Métodos:** Estudo de coorte prospectivo. Foram incluídos no estudo pacientes com diagnóstico de TB pulmonar, com teste Xpert MTB/RIF com resultado detectado. Foram coletados os valores da densidade do teste e os desfechos dos pacientes. **Resultados:** Durante o período do estudo, 133 pacientes preencheram os critérios de inclusão e foram incluídos no estudo. Os resultados da densidade do teste Xpert MTB/RIF foram: traços (n=17; 12,8%), muito baixa (n=18; 13,5%), baixa (n=79; 59,4%), média (n=14; 10,5%) e alta (n=5; 3,8%). Para fins de análise, devido ao número reduzido de pacientes em algumas categorias, a densidade foi agrupada em três grupos: (1) traços/muito baixa, (2) baixa e (3) média/alta. Não houve diferença estatisticamente significativa com relação aos desfechos cura e óbito entre os três grupos. **Conclusões:** Demonstramos ausência de associação entre a densidade do Xpert MTB/RIF Ultra e os desfechos do tratamento da TB. Estudos futuros, com maior tamanho amostral, poderão confirmar ou refutar os resultados desse estudo.

Palavras-chave: tuberculose; diagnóstico; Xpert MTB/RIF Ultra; Mycobacterium tuberculosis; teste molecular

ABSTRACT

Introduction: Studies have shown that Xpert MTB/RIF test density correlates with bacillary load in tuberculosis (TB); however, the important question of whether density predicts treatment response remains unanswered. Therefore, the aim of this study is to evaluate the association of Xpert MTB/RIF Ultra test density value with TB treatment outcomes. **Methods:** Prospective cohort study. Patients diagnosed with pulmonary TB and with an Xpert MTB/RIF test result that was detected were included in the study. Test density values and patient outcomes were collected. **Results:** During the study period, 133 patients met the inclusion criteria and were enrolled in the study. Xpert MTB/RIF test density results were: trace (n=17; 12.8%), very low (n=18; 13.5%), low (n=79; 59.4%), medium (n=14; 10.5%), and high (n=5; 3.8%). For analysis purposes, due to the small number of patients in some categories, the density was grouped into three groups: (1) trace/very low, (2) low, and (3) medium/high. There was no statistically significant difference regarding the outcomes of cure and death among the three groups. **Conclusions:** We demonstrated no association between Xpert MTB/RIF Ultra density and TB treatment outcomes. Future studies with larger sample sizes may confirm or refute the results of this study.

Keywords: tuberculosis; diagnosis; Xpert MTB/RIF Ultra; 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). Desde o final de março de 2017, a OMS recomendou a substituição do Xpert pelo Xpert Ultra, nova geração do teste. O Xpert MTB/RIF Ultra é um PCR totalmente automatizado em tempo real que detecta Mycobacterium tuberculosis (MTB) e resistência à rifampicina em menos de 2 horas (2). Os resultados do teste são gerados automaticamente e relatados como MTB detectado ou não detectado e sensível ou resistente à rifampicina. O teste também fornece o resultado da densidade (traços, muito baixa, baixa, média e alta), proporcionando assim um resultado semiquantitativo da carga bacilar (3).

Considerando a atual recomendação da OMS de substituir a baciloscopia de escarro pelo Xpert como teste diagnóstico inicial para TB, e que a cultura leva tempo para fornecer resultados, a densidade do teste Xpert pode ser a única maneira de avaliar a carga bacilar (4–7). Além disso, a densidade pode ser utilizada para identificar os pacientes mais infecciosos e, assim, priorizar a avaliação dos contatos (5). Vários estudos já mostraram que a densidade se correlaciona com a carga bacilar (5–7); no entanto, a questão importante de saber se a densidade prevê a resposta ao tratamento permanece sem resposta. Portanto, o objetivo deste estudo é avaliar a associação do valor da densidade do teste Xpert MTB/RIF Ultra com os resultados do tratamento da TB.

MÉTODOS

Desenho e local do estudo

Foi realizado um estudo de coorte prospectivo em um ambulatório de TB em Alvorada, RS, Brasil. Alvorada é um município da região metropolitana de Porto Alegre, que apresenta uma

incidência de TB de 84,4 casos/100.000 habitantes (8). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em 3 de junho de 2020 (31489820.4.0000.5327).

Pacientes

Pacientes que procuraram atendimento médico no ambulatório, com idade > 18 anos, com sintomas respiratórios sugestivos de TB pulmonar, como tosse produtiva há > 2 semanas, tosse de qualquer duração acompanhada de sintomas constitucionais (febre, emagrecimento, sudorese noturna) ou hemoptise, que pudessem coletar uma amostra de escarro foram convidados a participar. Os pacientes que não conseguiram coletar uma 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 padronizada de extração de dados: dados demográficos (sexo, idade), tabagismo, abuso de álcool, sintomas, presença de comorbidades, resultado de exames e desfecho do tratamento (cura ou não cura [falência ou morte]). A falência do tratamento foi definida de acordo com as diretrizes brasileiras de TB (9): paciente que apresenta baciloscopia de escarro positiva persistente ao final do tratamento; paciente que inicialmente apresentou baciloscopia de escarro fortemente positiva e mantém essa positividade até o quarto mês de tratamento; e pacientes com baciloscopia de escarro inicialmente positiva, seguida de negativa e nova positividade, por dois meses consecutivos, a partir do quarto mês de tratamento.

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 Ultra 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 e sensível ou resistente à rifampicina. Se detectado a densidade é informada como traços, muito baixa, baixa, média ou alta. A coleta de escarro e o Xpert MTB/RIF Ultra foram feitos antes do início do tratamento. Foram incluídos no estudo apenas pacientes com teste Xpert MTB/RIF com resultado detectado.

Análise estatística

A análise dos dados foi realizada no programa SPSS 18.0 (*Statistical Package for the Social Sciences*, Chicago, Illinois). Incluímos na análise apenas pacientes com desfechos de tratamento cura, falha e óbito; os pacientes com abandono do tratamento foram excluídos da análise, pois o objetivo do estudo foi avaliar se a carga bacilar tem associação com desfechos ruins do tratamento, como falha e óbito. Os dados foram apresentados como número de casos, média ± 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. As variáveis contínuas foram comparadas pelo teste t ou teste de Wilcoxon. Um valor de p bilateral < 0,05 foi considerado significativo para todas as análises.

RESULTADOS

Durante o período do estudo, 133 pacientes preencheram os critérios de inclusão e foram incluídos no estudo. As características da população do estudo são apresentadas na Tabela 1. A média de idade foi de 45,1 ± 17,7 anos, 66,2% dos pacientes eram do sexo masculino e 51,1% eram tabagistas. Os principais sintomas relatados foram: tosse (93,2%), emagrecimento (55,6%) e febre (54,9%). Com relação a comorbidades, 30 (22,6%) tinham HIV e 14 (10,5%) diabetes. Apenas 29 (21,8%) pacientes tiveram BAAR positivo. A cultura foi positiva em 72 (63,2%) pacientes. Os desfechos do tratamento foram: cura (n=108; 81,2%), abandono (n=12; 9,0%) e óbito (n=11; 8,3%).

Não houve nenhuma falência de tratamento. Em dois casos, houve mudança de diagnóstico; nesses dois pacientes o resultado da densidade do Xpert MTB/RIF foi traços. Eram pacientes sem diagnóstico de HIV e sem suspeita de TB extrapulmonar.

Os resultados da densidade do teste Xpert MTB/RIF foram: traços (n=17; 12,8%), muito baixa (n=18; 13,5%), baixa (n=79; 59,4%), média (n=14; 10,5%) e alta (n=5; 3,8%). Para fins de análise, devido ao número reduzido de pacientes em algumas categorias, a densidade foi agrupada em três grupos: (1) traços/muito baixa, (2) baixa e (3) média/alta. Não houve diferença estatisticamente significativa com relação aos desfechos cura e óbito entre os três grupos (Tabela 2).

DISCUSSÃO

Nesse estudo de coorte, nós avaliamos o potencial da densidade do teste Xpert MTB/RIF Ultra como preditora do desfecho do tratamento da TB. Nós não encontramos diferença estatisticamente significativa com relação aos desfechos cura e óbito entre os três grupos de densidade (traços/muito baixa vs baixa vs média/alta).

A carga bacilar da TB, medida por baciloscopia e/ou cultura de escarro, tem sido usada como preditor de risco de transmissão, gravidade da doença e piores desfechos do tratamento (10–13). No entanto, a cultura é demorada em seus resultados - o tempo de retorno é de cerca de 2 a 8 semanas, e a baciloscopia de escarro foi substituída pelo Xpert MTB/RIF como teste de diagnóstico inicial. Nesse sentido, a densidade do Xpert MTB/RIF pode ser uma medida da carga micobacteriana do escarro (4–7). Estudo prévio (14) demonstrou que a carga bacilar estava independentemente associada com ausência de cura (falência e óbito). No presente estudo não encontramos essa associação.

Tivemos dois pacientes em que houve mudança de diagnóstico e que o resultado da densidade do Xpert MTB/RIF havia dado traços. Sabe-se que em pacientes com HIV, crianças menores de 10

anos e nos casos de suspeita de TB extrapulmonar, o resultado “traços” é considerado suficiente para iniciar o tratamento da TB, visto que são grupos que costumam apresentar amostras paucibacilares. Entretanto, os dois pacientes do nosso estudo fazem parte da população geral, em que o resultado “traços” deve ser considerado inconclusivo, por haver maior possibilidade de resultados falso-positivos (9).

Em aproximadamente 45% dos pacientes em nosso estudo, a cultura para micobactérias foi negativa. A significância dos resultados Xpert-positivos com cultura negativa permanece incerta porque a cultura é considerada um padrão-ouro imperfeito, suscetível a erro de amostragem e variação técnica. Um estudo acompanhou esses pacientes Xpert-positivos com cultura negativa e viram que os mesmos permaneceram saudáveis (ou tiveram sintomas mínimos) e a cultura permaneceu consistentemente negativa, sugerindo que eles não têm doença ativa (15). Entretanto, em nosso estudo, assim como se observa na prática clínica com frequência, os pacientes Xpert positivos com cultura negativa eram bastante sintomáticos e melhoraram consideravelmente com o tratamento, o que corrobora as limitações da cultura como padrão-ouro.

Uma limitação deste estudo é que recrutamos pacientes de um único ambulatório de TB. No entanto, acreditamos que os resultados podem se aplicar a outros locais. Apesar dessa possível limitação, este estudo avaliou a importante questão de saber se a densidade prevê a resposta ao tratamento.

Em conclusão, demonstramos ausência de associação entre a densidade do Xpert MTB/RIF Ultra e os desfechos do tratamento da TB. Estudos futuros, com maior tamanho amostral, poderão confirmar ou refutar os resultados desse estudo.

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-Darraji 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. 2018;8(1):1–9.

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. Silva DR, Rabahi MF, Sant'Anna CC, Silva-Junior JLRD, Capone D, Bombarda S, et al. Diagnosis of tuberculosis: a consensus statement from the Brazilian Thoracic Association. J Bras Pneumol. 2021;47(2).

10. 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.

11. 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.

12. 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.

13. Palaci M, Dietze R, Hadad DJ, Karla F, Ribeiro C, Peres RL, et al. Cavitary 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 cavitary 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.

14. Pires M de M, Pereira GR, Barbosa MS, Dias NJD, Secchi C, Hoff JS, et al. Association of Xpert MTB/RIF Cycle Threshold Values with Tuberculosis Treatment Outcomes. Lung [Internet]. 2020;198(6):985–9. Available from: https://doi.org/10.1007/s00408-020-00398-3

15. Theron G, Venter R, Smith L, Esmail A, Randall P, Sood V, et al. False-Positive Xpert MTB/RIF Results in Retested Patients with Previous Tuberculosis: Frequency, Profile, and Prospective Clinical Outcomes. J Clin Microbiol. 2018;56(3).

Tabela 1. Características dos pacientes do estudo.

Características	N=133
Características demográficas	
Idade, anos	45,1 ± 17,7
Sexo masculino	88 (66,2)
Tabagismo ativo	68 (51,1)
Abuso de álcool	12 (9,0)
Sintomas	
Tosse	124 (93,2)
Emagrecimento	74 (55,6)
Dispneia	50 (37,6)
Febre	73 (54,9)
Sudorese noturna	56 (42,1)
Hemoptise	8 (6,0)
HIV positivo	30 (22,6)
Diabetes	14 (10,5)
BAAR positivo	29 (21,8)
Cultura positiva	72 (63,2)
Padrões radiológicos	
Cavidade	24 (18,0)
Infiltrado	38 (28,6)
Consolidação	30 (22,6)
Densidade Xpert MTB/RIF	
Traços	17 (12,8)
Muito baixa	18 (13,5)
Baixa	79 (59,4)
Média	14 (10,5)
Alta	5 (3,8)
Resistência à RIF	3 (2,3)
Desfechos do tratamento	
Cura	108 (81,2)
Abandono	12 (9,0)
Falência	0
Mudança de diagnóstico	2 (1,5)
Óbito	11 (8,3)

*Dados apresentados como média ± DP, ou n (%). HIV: virus da imunodeficiência humana; BAAR: bacilo álcool-ácido resistente; MTB: Mycobacterium tuberculosis. RIF: rifampicina.

Tabela 2. Associação dos desfechos do tratamento com a densidade do Xpert MTB/RIF.

Desfecho	Densidade do Xpert MTB/RIF			Valor de p
	Traços/Muito baixa	Baixa	Média/Alta	
Cura				
Sim	28 (25,9)	63 (58,3)	17 (15,7)	0,608
Não	7 (28,0)	16 (64,0)	2 (8,0)	
Óbito				
Sim	3 (27,3)	8 (72,7)	0	0,354
Não	32 (26,2)	71 (58,2)	19 (15,6)	

7. CONCLUSÕES

Este estudo de coorte prospectivo avaliou a associação entre a densidade semiquantitativa do teste Xpert MTB/RIF Ultra e os desfechos do tratamento da TB pulmonar em um ambulatório de alta carga no Brasil. Os resultados demonstraram que não houve diferença estatisticamente significativa entre os níveis de densidade do Xpert e os desfechos de cura e óbito. Embora a densidade do teste esteja relacionada à carga bacilar e seja útil para fins diagnósticos e de controle de infecção, ela não se mostrou um preditor confiável da resposta terapêutica nesta população.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os achados deste estudo reforçam a importância de interpretar a densidade do Xpert MTB/RIF Ultra no contexto clínico e epidemiológico do paciente, sem utilizá-la isoladamente como marcador prognóstico. A ausência de associação com os desfechos do tratamento indica a necessidade de estudos multicêntricos, com maior amostra e diferentes cenários epidemiológicos, para melhor definir o papel da densidade do Xpert no acompanhamento da TB. Além disso, os resultados destacam limitações da cultura como padrão-ouro e a relevância da avaliação clínica integrada no manejo da doença, especialmente em serviços de alta carga e recursos limitados.