

Desempenho do teste Xpert® MTB/RIF na detecção laboratorial de tuberculose em amostras pulmonares e extrapulmonares

Performance of the Xpert® MTB/RIF test in the laboratory detection of tuberculosis in pulmonary and extrapulmonary samples

Rendimiento del test Xpert® MTB/RIF en la detección de laboratorio de tuberculosis en muestras pulmonares y extrapulmonares

Recebido: 26/05/2021 | Revisado: 04/06/2021 | Aceito: 10/06/2021 | Publicado: 24/06/2021

Jefferson do Carmo Dietz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0323-1376>
Laboratório Estadual de Saúde Pública Dr. Giovanni Cysneiros, Brasil
Hospital Estadual de Doenças Tropicais Dr. Anuar Auad, Brasil
E-mail: jeffersondietz@gmail.com

Marielly Sousa Borges

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0928-9771>
Laboratório Estadual de Saúde Pública Dr. Giovanni Cysneiros, Brasil
Hospital Estadual de Doenças Tropicais Dr. Anuar Auad, Brasil
E-mail: marielly.s.borges@hotmail.com

Sueli Lemes de Ávila Alves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8608-6658>
Laboratório Estadual de Saúde Pública Dr. Giovanni Cysneiros, Brasil
E-mail: suelilemesgyn@gmail.com

Disley Xavier Rodrigues Dias

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2714-1236>
Laboratório Estadual de Saúde Pública Dr. Giovanni Cysneiros, Brasil
E-mail: disleyxavier@hotmail.com

Edna Joana Cláudio Manrique

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8632-3542>
Laboratório Estadual de Saúde Pública Dr. Giovanni Cysneiros, Brasil
Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Brasil
E-mail: ednamanrique@gmail.com

Resumo

Objetivo: Avaliar a performance diagnóstica do Xpert® MTB/RIF na realidade goiana. **Metodologia:** Estudo transversal formulado a partir de registros arquivados na Seção de Micobactérias de um laboratório referência no diagnóstico de agravos de interesse em saúde pública do Estado de Goiás, Brasil. Foram coletados dados referentes a amostras vinculadas a casos suspeitos de tuberculose processadas no período compreendido entre outubro de 2017 e outubro de 2018. Incluiu-se no estudo amostras pulmonares e extrapulmonares que apresentavam resultados de Xpert® MTB/RIF e cultura. As informações coletadas foram utilizadas para composição de um banco de dados com as seguintes variáveis: espécime clínico, resultado do Xpert® MTB/RIF, resultado da cultura e tipo de cultura (sólida ou líquida). Para cálculo de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN), o crescimento em cultura foi tido como referência. **Resultados:** Foram elegíveis para o estudo 3262 amostras, 3068 de origem pulmonar (94,1%) e 194 de origem extrapulmonar (5,9%). O Xpert® MTB/RIF mostrou sensibilidade e especificidade geral de 87,1% e 97,6% para amostras de origem pulmonar e 80,0% e 97,3% para amostras de origem extrapulmonar. O desempenho do teste variou de acordo com a amostra clínica e o tipo de cultura tomada como referência. **Conclusão:** O teste Xpert® MTB/RIF demonstrou no presente estudo ser uma importante ferramenta diagnóstica para casos de tuberculose tanto em amostras pulmonares quanto extrapulmonares, apresentando boa sensibilidade e especificidade. Os resultados, como de qualquer outra metodologia, devem ser interpretados com cautela e baseados na associação de critérios clínicos, epidemiológicos e laboratoriais.

Palavras-chave: Tuberculose; Técnicas de diagnóstico molecular; Diagnóstico precoce.

Abstract

Objective: To evaluate the diagnostic performance of Xpert® MTB/RIF in the state of Goiás, Brazil. **Methodology:** Cross-sectional study based on records filed in the Mycobacteria Section of a reference laboratory in the diagnosis of diseases of interest in public health in the state of Goiás. Data were collected on samples linked to suspected cases of tuberculosis processed in the period between October 2017 and October 2018. Pulmonary and extrapulmonary

samples that presented Xpert[®] MTB/RIF results and culture were included in the study. The information collected was used to compose a database with the following variables: clinical specimen, result of Xpert[®] MTB/RIF, result of culture and type of culture (solid or liquid). For calculating sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV), growth in culture was taken as a reference. *Results:* 3262 samples were eligible for the study, 3068 of pulmonary origin (94.1%) and 194 of extrapulmonary origin (5.9%). The Xpert[®] MTB/RIF showed general sensitivity and specificity of 87.1% and 97.6% for samples of pulmonary origin and 80.0% and 97.3% for samples of extrapulmonary origin. The test performance varied according to the clinical sample and the type of culture taken as a reference. *Conclusion:* The Xpert[®] MTB/RIF test demonstrated in the present study to be an important diagnostic tool for cases of tuberculosis in both pulmonary and extrapulmonary samples, with good sensitivity and specificity. The results, as with any other methodology, should be interpreted with caution and based on the association of clinical, epidemiological and laboratory criteria.

Keywords: Tuberculosis; Molecular diagnostic techniques; Early diagnosis.

Resumen

Objetivo: Evaluar el desempeño diagnóstico de Xpert[®] MTB/RIF en el estado de Goiás, Brasil. *Metodología:* Estudio transversal a partir de registros archivados en la Sección de Micobacterias de un laboratorio de referencia en el diagnóstico de enfermedades de interés para la salud pública en el estado de Goiás. Se recolectaron datos sobre muestras vinculadas a casos sospechosos de tuberculosis procesados en el período comprendido entre octubre de 2017 y octubre de 2018. Se incluyeron en el estudio muestras pulmonares y extrapulmonares que presentaron resultados de Xpert[®] MTB/RIF y cultivo. La información recolectada se utilizó para componer una base de datos con las siguientes variables: muestra clínica, resultado de Xpert[®] MTB/RIF, resultado de cultivo y tipo de cultivo (sólido o líquido). Para el cálculo de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN), se tomó como referencia el crecimiento en cultivo. *Resultados:* 3262 muestras fueron elegibles para el estudio, 3068 de origen pulmonar (94,1%) y 194 de origen extrapulmonar (5,9%). El Xpert[®] MTB/RIF mostró una sensibilidad y especificidad general del 87,1% y 97,6% para muestras de origen pulmonar y del 80,0% y 97,3% para muestras de origen extrapulmonar. El rendimiento de la prueba varió según la muestra clínica y el tipo de cultivo tomado como referencia. *Conclusión:* La prueba Xpert[®] MTB/RIF demostró en el presente estudio ser una importante herramienta diagnóstica para casos de tuberculosis tanto en muestras pulmonares como extrapulmonares, con buena sensibilidad y especificidad. Los resultados, al igual que con cualquier otra metodología, deben interpretarse con cautela y basarse en la asociación de criterios clínicos, epidemiológicos y de laboratorio.

Palabras clave: Tuberculosis; Técnicas de diagnóstico molecular; Diagnóstico precoz.

1. Introdução

A tuberculose constitui um importante problema de saúde pública no Brasil e no mundo. Causada por espécies do complexo *Mycobacterium tuberculosis* (CMTB), a enfermidade pode afetar diversos órgãos, sendo a forma pulmonar a mais frequente (Bertolozzi, Takahashi, Hino, Litvoc, & França, 2014; Jaimes, Chavez, Flores, & Nakiche, 2018; Ministério da Saúde, 2021; World Health Organization, 2020). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a tuberculose figura entre as dez principais causas de morbimortalidade entre as doenças infecciosas. Somente em 2019, no mundo, houve cerca de 10 milhões de pessoas que adoeceram com tuberculose e 1,4 milhões de óbitos (World Health Organization, 2020).

Os métodos empregados na detecção da tuberculose e na identificação de espécies do CMTB estão em constante progresso, objetivando tornar os resultados laboratoriais cada vez mais rápidos, precisos e baratos (Che-Engku-Chik *et al.*, 2016; Caulfield & Wengenack, 2016). Os mesmos podem ser categorizados em fenotípicos – que consideram características bioquímicas e culturais das micobactérias – e genotípicos – que se baseiam na análise do material genético das micobactérias (Ministério da Saúde, 2019). Convencionalmente se utiliza o exame microscópico direto e a cultura para micobactérias associada ao teste de sensibilidade aos tuberculostáticos, ambas metodologias fenotípicas (Bertolozzi *et al.*, 2014; Samper & González-Martin, 2018). A partir de 2013, com endosso da OMS, o Brasil iniciou a incorporação de metodologia genotípica na rotina diagnóstica, o teste Xpert[®] MTB/RIF (Ministério da Saúde, 2013).

O Xpert[®] MTB/RIF é um método de amplificação do material genético utilizado para detectar o ácido nucleico do *M. tuberculosis* e triar estirpes resistentes à rifampicina em aproximadamente duas horas. Apesar da vantagem de resultados em um curto espaço de tempo quando comparados às semanas demandadas pelos métodos fenotípicos, estes últimos ainda

representam o padrão ouro no diagnóstico de tuberculose (Caulfield & Wengenack, 2016; Bunsow *et al.*, 2014; Walker *et al.*, 2015).

A detecção precoce da tuberculose permite o rápido tratamento e interrupção da cadeia de transmissão da doença. Diante desta necessidade e do crescente número de casos novos resistentes à rifampicina, o Xpert[®] MTB/RIF mostra ser uma valiosa ferramenta diagnóstica (Garrido *et al.*, 2015; Günther *et al.*, 2015). A resistência à rifampicina é considerada condição preditora de tuberculose multirresistente, uma vez que cerca de 90,0% dos isolados resistentes à rifampicina são também resistentes à isoniazida (Fonseca, Knight, & McHugh, 2015). Estima-se que em 2019 quase meio milhão de indivíduos apresentaram tuberculose resistente à rifampicina. Deste total, aproximadamente 78,0% tinha micobactérias multirresistentes (World Health Organization, 2020), cenário que dificulta e aumenta os custos com o tratamento (Gómez, González-Martin & García-Basteiro, 2017; Silva *et al.*, 2018).

Considerando a importância epidemiológica da tuberculose e a escassez de estudos que correlacionem os resultados dos métodos fenotípicos convencionais com o Xpert[®] MTB/RIF no estado de Goiás, o presente estudo tem o objetivo de determinar a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) do Xpert[®] MTB/RIF na realidade local.

2. Metodologia

Trata-se de um estudo observacional de natureza quantitativa, do tipo transversal analítico, o qual é utilizado para avaliar se existe relação entre as variáveis da pesquisa e é importante para determinação de prevalência de doenças e acurácia de testes diagnósticos. Estuda simultaneamente causa (exposição) e o efeito (desfecho) (Pereira, 1999). A pesquisa foi elaborada seguindo as recomendações de metodologia da pesquisa científica proposto por Pereira, Shitsuka, Parreira e Shitsuka (2018).

O estudo foi formulado a partir de registros arquivados na Seção de Micobactérias de um laboratório referência no diagnóstico de agravos de interesse em saúde pública do estado de Goiás. Foram coletados dados de todos os espécimes clínicos recomendados para o Xpert[®] MTB/RIF pelo Ministério da Saúde (2014) vinculados a casos suspeitos de tuberculose processados no período compreendido entre outubro de 2017 e outubro de 2018. Todavia, incluiu-se no estudo amostras pulmonares e extrapulmonares que apresentavam resultados de Xpert[®] MTB/RIF e cultura. Foram excluídos os resultados provenientes de amostras com cultura contaminada ou positiva para micobactérias não tuberculosas, Xpert[®] MTB/RIF indeterminado, além daquelas que apresentavam informações clínicas na requisição de exame sobre falha ou abandono de tratamento ou retratamento.

As informações coletadas foram utilizadas para composição de um banco de dados com as seguintes variáveis: espécime clínico, resultado do Xpert[®] MTB/RIF, resultado da cultura e tipo de cultura. Consideraram-se os resultados de culturas realizadas em meios sólidos (Löwenstein-Jensen ou Ogawa-Kudoh) e meio líquido (Middlebrook 7H9 incubado em sistema BACTEC MGIT 960[®]).

As variáveis do estudo foram tabuladas no Microsoft Office Excel[®] e expressas em frequências absoluta e relativa. A mesma ferramenta foi utilizada para cálculo de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e os intervalos de confiança (IC), sendo o crescimento em cultura tido como referência.

Em atendimento aos aspectos éticos e legais envolvendo pesquisas com seres humanos preconizados pela Resolução n° 466 de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde e normas complementares, a pesquisa foi submetida e aprovada por Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) sob o parecer de n° 3.374.766 (CAAE 13810719.0.0000.0034).

3. Resultados

Foram elegíveis para o estudo 3262 amostras de um total de 4621, 3068 de origem pulmonar (94,1%) e 194 de origem extrapulmonar (5,9%). Os espécimes clínicos de origem pulmonar incluíram: escarro espontâneo (n = 2840), escarro induzido (n = 30), lavado broncoalveolar (n = 53), aspirado traqueal (n = 118) e lavado gástrico (n = 27). Já as amostras de origem extrapulmonar abrangeram: líquido (n = 151), gânglios linfáticos (n = 24) e macerados de tecidos (n = 19). Do total de amostras, 407 obtiveram resultados de cultura positivos para CMTB e 424 com detecção do material genético do CMTB. Isso equivale a um provável incremento de 4,2% na detecção de tuberculose.

O Xpert® MTB/RIF mostrou sensibilidade e especificidade geral de 87,3% e 97,5% para amostras de origem pulmonar e 80,0% e 97,3% para amostras de origem extrapulmonar (Tabela 1). O desempenho do teste variou de acordo com a amostra clínica e o tipo de cultura (sólida ou líquida) tomada como padrão de referência (Tabela 2 e 3).

Tabela 1 - Desempenho do teste Xpert® MTB/RIF para amostras pulmonares e extrapulmonares de acordo com os resultados de cultura (sólida e líquida).

	Amostras pulmonares (n = 3068)	Amostras extrapulmonares (n = 194)
Sensibilidade %	87,1	80,0
(IC 95%)	(83,4 – 90,0)	(49,0 – 94,3)
Especificidade %	97,6	97,3
(IC 95%)	(97,0 – 98,2)	(93,8 – 98,8)
VPP %	84,5	61,5
VPN %	98,1	98,9

IC 95% – Intervalo de confiança de 95%; VPP % – Valor Preditivo Positivo percentual; VPN % – Valor Preditivo Negativo percentual.
Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 2 - Desempenho do teste Xpert® MTB/RIF em amostras pulmonares.

Amostras semeadas em meios sólidos					
	Escarro espontâneo (n = 1947)	Escarro induzido (n = 17)	Lavado bronco-alveolar (n = 14)	Aspirado traqueal (n = 40)	Lavado gástrico (n = 10)
Sensibilidade %	92,8	100,0	50,0	100,0	-
Especificidade %	96,9	100,0	100,0	100,0	100,0
VPP %	81,4	100,0	100,0	100,0	-
VPN %	98,9	100,0	92,3	100,0	100,0
Amostras semeadas em meio líquido					
	Escarro espontâneo (n = 893)	Escarro induzido (n = 13)	Lavado bronco-alveolar (n = 39)	Aspirado traqueal (n = 78)	Lavado gástrico (n = 17)
Sensibilidade %	77,0	100,0	60,0	63,6	100,0
Especificidade %	99,2	100,0	97,1	95,5	100,0
VPP %	93,6	100,0	75,0	70,0	100,0
VPN %	96,8	100,0	94,3	94,1	100,0

VPP% – Valor Preditivo Positivo percentual; VPN % – Valor Preditivo Negativo percentual. Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 3 - Desempenho do teste Xpert® MTB/RIF em amostras extrapulmonares.

Amostras semeadas em meios sólidos			
	Líquor (n = 20)	Gânglios linfáticos (n = 12)	Macerados de tecidos (n = 3)
Sensibilidade %	-	-	100,0
Especificidade %	100,0	83,3	100,0
VPP %	-	-	100,0
VPN %	100,0	100,0	100,0
Amostras semeadas em meio líquido			
	Líquor (n = 131)	Gânglios linfáticos (n = 12)	Macerados de tecidos (n = 16)
Sensibilidade %	75,0	100,0	50,0
Especificidade %	100,0	88,9	85,7
VPP %	100,0	75,0	33,3
VPN %	99,2	100,0	92,3

VPP % – Valor Preditivo Positivo percentual; VPN % – Valor Preditivo Negativo percentual. Fonte: Dados da pesquisa.

A sensibilidade para escarro espontâneo, escarro induzido, lavado broncoalveolar e aspirado traqueal foi de 92,8%, 100,0%, 50,0% e 100,0%, respectivamente, considerando a cultura sólida como referência. Entretanto, quando considerada a

cultura líquida como referência a sensibilidade para os espécimes clínicos anteriormente listados foi de 77,4%, 100,0%, 60,0% e 63,6%, respectivamente. Demonstrou-se alta especificidade para todos os tipos de amostras (Tabela 2).

Para amostras de origem extrapulmonar, a sensibilidade e especificidade foi de 100,0% para macerados de tecidos com resultados de cultura sólida levados em conta para o cálculo. Já quando assumida a cultura líquida como padrão, a sensibilidade foi de 75,0% para líquido, 100,0% para gânglios linfáticos e 50,0% para macerados de tecidos. Ainda considerando a cultura líquida a especificidade calculada foi inferior a 90,0% para amostras de gânglios linfáticos e macerados de tecidos, porém igual a 100,0% para líquido (Tabela 3).

4. Discussão

Muitas pesquisas desenvolvidas nos últimos anos avaliaram o desempenho do Xpert[®] MTB/RIF de maneira generalista para amostras de origem pulmonar e extrapulmonar, sem individualizar o rendimento do teste para cada tipo de espécime clínico. Nesta vertente os estudos têm demonstrado variações de sensibilidade de 91,0-100%, especificidade de 92,0-99,7%, VPP de 76,4-99,0% e VPN de 96,0-100,0% para amostras pulmonares (Bunsow *et al.*, 2014; Atehortúa, Ramírez, Echeverri, Peñata, & Ospina, 2015; Sharma *et al.*, 2015; Vallejo, Rodríguez, Searle, & Farga, 2015; Silva, Soares, Ramos, & Santos, 2019). Já para amostras de origem extrapulmonar a literatura aponta para oscilação de sensibilidade de 33,3-100,0% e especificidade de 94,1-99,7% (Bunsow *et al.*, 2014; Vallejo *et al.*, 2015). Performance equivalente foi observada no presente estudo para espécimes clínicos de origem pulmonar e extrapulmonar. Nesse cenário, a variabilidade de desempenho do Xpert[®] MTB/RIF pode ser justificada pela heterogeneidade de composição da matriz amostral das publicações científicas.

O escarro é a principal amostra clínica empregada para detecção de tuberculose. Este fato decorre da facilidade de sua coleta e da maior frequência de casos da forma pulmonar da doença (World Health Organization, 2020). A performance do Xpert[®] MTB/RIF informada pelo fabricante é de sensibilidade de aproximadamente 94,0% e especificidade de 99,0% para amostras de escarro (Cepheid, 2016). Diferentes estudos corroboram com o bom desempenho do teste para este tipo de amostra (Sharma *et al.*, 2015; Iram, Zeenat, Hussain, Yusuf, & Aslam, 2015). No presente estudo a sensibilidade relatada para escarro espontâneo foi inferior a descrita na literatura (Sharma *et al.*, 2015), 92,8% com cultura sólida como referência e 77,0% com cultura líquida como referência. Já para escarro induzido a sensibilidade e especificidade foi de 100,0% independente do tipo de meio de cultivo adotado como referência. Esta informação diverge do descrito por grupo de autores indianos cujo trabalho verificou sensibilidade de 84,2% e especificidade de 96,0% para amostras de escarro induzido (Sharma *et al.*, 2015).

A literatura aponta que o Xpert[®] MTB/RIF pode apresentar um acréscimo diagnóstico de quase 60,0% nos casos de tuberculose pulmonar em indivíduos com baciloscopia negativa (Casela *et al.*, 2018). Estudo brasileiro demonstrou que o teste genotípico não impactou positivamente as taxas gerais de notificação para tuberculose pulmonar, mas aumentou a proporção de confirmação laboratorial da enfermidade em 59,0% (Durovni *et al.*, 2014). Essas observações são necessárias para que haja compatibilização entre o bom desempenho do método genotípico e desencadeamento de ações necessárias ao controle da tuberculose. Além disso, o Xpert[®] MTB/RIF mostrou-se em alguns estudos como uma importante estratégia para reduzir o tempo para início de tratamento e evitar o atraso diagnóstico de outra etiologia que não micobactérias tuberculosas (Durovni *et al.*, 2014; Zawedde-Muyanja, Manabe, Sewankambo, Nakiyingi, & Nakanjako, 2018).

Pesquisadores indonésios verificaram que aproximadamente 40,0% dos casos de tuberculose com resultados positivos no método genotípico foram negativos para cultura. Em contraponto, pouco mais de 18,0% dos casos com resultado do Xpert[®] MTB/RIF negativo foram positivos na cultura. O grupo sinaliza que resultados de cultura falso-negativos podem decorrer de bacilos inviáveis na amostra, excesso do processo de descontaminação ou mesmo atrasos no transporte e inoculação do espécime em cultura. Autores de diferentes partes do mundo reforçam a importância da cultura para micobactérias para dirimir resultados falso-positivos do Xpert[®] MTB/RIF (Casela *et al.*, 2018; Theron *et al.*, 2018).

No presente estudo desperta atenção os resultados sobre a performance do Xpert® MTB/RIF para amostras de lavado broncoalveolar, com sensibilidade consideravelmente baixa (50,0-60,0%). Estudo brasileiro desenvolvido no estado de Minas Gerais obteve sensibilidade e especificidade de 100,0% para o mesmo tipo de espécime clínico (Silva *et al.*, 2019). Esta divergência possivelmente é justificada por diferenças durante o preparo das amostras submetidas à metodologia genotípica, como a escolha do método de descontaminação por exemplo, ou no processo de coleta de amostras. Diante disso, o treinamento de recursos humanos tanto para coleta quanto para preparação das amostras para execução do teste pode ser necessária e conseqüentemente melhorar o rendimento diagnóstico do Xpert® MTB/RIF na realidade local.

Amostras de lavado gástrico têm sido elencadas como alternativa no diagnóstico de tuberculose pulmonar na infância e em indivíduos com baixa produção de escarro, uma vez que as micobactérias presentes no trato respiratório podem ser deglutidas e isoladas a partir do trato gastrointestinal (Liu *et al.*, 2019). O uso deste tipo de espécime clínico é controverso na literatura, a começar pelos procedimentos técnicos para sua coleta que não são devidamente padronizados (Maciel, Brotto, Sales, Zandonade, & Sant'Anna, 2010). Pesquisadores demonstram que a sensibilidade para amostras de lavado gástrico é de 56,5% quando assumida a cultura líquida como referência e a especificidade é de 100,0% (Liu *et al.*, 2019). Os resultados do presente estudo extrapolam os registrados na literatura científica. Dessa maneira, o uso do lavado gástrico pode ser útil no diagnóstico de tuberculose pulmonar nos cenários anteriormente apresentados.

Cerca de 15,0% dos casos de tuberculose no mundo são do tipo extrapulmonar. O diagnóstico é complexo e carece de amostras apropriadas e de difícil obtenção (Gómez *et al.*, 2017; Tadesse *et al.*, 2019). Diante desta problemática, o uso do Xpert® MTB/RIF em espécimes clínicos de origem extrapulmonar foi encorajado pela OMS a partir de uma meta-análise publicada em 2013. Nela mostrou-se que a sensibilidade do teste genotípico variou de acordo com o tipo de amostra, porém a especificidade relatada foi sempre acima de 98,0% (World Health Organization, 2013). Um grupo de autores verificou em 2017 que de um total de 50 amostras de origem extrapulmonar, houve 100,0% de concordância de positividade entre o Xpert® MTB/RIF e a cultura líquida quanto a positividade e 96,0% de concordância quanto a negatividade (García *et al.*, 2017).

Estima-se que o Xpert® MTB/RIF incremente a detecção da doença extrapulmonar de 2 a 3 vezes em relação as técnicas convencionais (Iram *et al.*, 2015). A utilização do teste em segunda amostra de um mesmo caso de tuberculose incrementa a detecção em 10,7% de casos de tuberculose extrapulmonar. Entretanto é válido salientar que o segundo teste resulta em considerável aumento dos recursos humanos e financeiros (Wang *et al.*, 2018).

A meningite tuberculosa é responsável por cerca de 5% dos casos de tuberculose extrapulmonar no mundo, sendo considerada uma das formas mais severas da doença. Diante da necessidade de resultados rápidos, a OMS recomenda o uso da metodologia genotípica para triagem de casos suspeitos de tuberculose meníngea. Em publicação sobre o assunto realizada por cientistas peruanos, a sensibilidade e especificidade do Xpert® MTB/RIF para amostras de líquido foi de 83,0 e 93,0% respectivamente, considerando a cultura líquida como referência (Metcalf *et al.*, 2018). Desempenho semelhante foi demonstrado no presente estudo.

Dentre as amostras extrapulmonares, a sensibilidade mais alta verificada no presente estudo foi para gânglios linfáticos com base em resultados de cultura líquida (100,0%). Este resultado supera os descritos em meta-análise da OMS (World Health Organization, 2013) e concorda com pesquisa desenvolvida na Etiópia (Tadesse *et al.*, 2019). A divergência do desempenho do Xpert® MTB/RIF para esse e outros espécimes clínicos de origem extrapulmonar é explicada pelo pequeno número de amostras do mesmo tipo empregado nas pesquisas, o teste padrão usado como referência e consideráveis diferenças possíveis durante a preparação das amostras para o teste (Kohli *et al.*, 2018).

O menor rendimento das metodologias diagnósticas para tuberculose em amostras extrapulmonares é justificado pela paucibacilaridade presente nestes espécimes clínicos, bem como pela distribuição desigual dos bacilos ou formação de aglomerados na amostra. Além disso, outro fator contribuinte para negatividade de culturas e detecção no Xpert® MTB/RIF é a

possibilidade de inativar os bacilos viáveis durante o processo de descontaminação das amostras (Iram *et al.*, 2015), evento que mesmo repetido não interfere nos resultados da metodologia genotípica (Rachow *et al.*, 2018).

A escolha do método de descontaminação de amostras, Petroff ou NALC-NaOH (N-Acetil-L-Cisteína e hidróxido de sódio), pode afetar os resultados de cultura de espécimes clínicos de origem pulmonar e extrapulmonar. Enquanto no primeiro a concentração de hidróxido de sódio é de 4,0%, a digestão da amostra com o método NALC-NaOH utiliza uma concentração de 2,0%. Outro fator que deve ser considerado é que no método de Petroff a neutralização é conseguida com o uso de ácido clorídrico a 8,0% e esta etapa se não realizada com cautela pode resultar em acidificação da amostra. Assim como a alcalinização, a acidificação também pode inativar bacilos e impedir o crescimento micobacteriano em cultura. Diante disso, sugere-se que a descontaminação pelo método de Petroff pode desencadear mais resultados falso-negativos de cultura do que amostras descontaminadas pelo método NALC-NaOH (Jha, Singh, Vijayasimha, & Chhetry, 2019).

De forma geral, nota-se no presente estudo que há uma redução na sensibilidade do Xpert® MTB/RIF quando considerada a cultura líquida como padrão de referência. Estudo brasileiro dá conta de que o uso de cultura líquida pode aumentar em até 23,2% a detecção de tuberculose e resulta em impacto no início de tratamento precoce e interrupção da cadeia de transmissão da doença (Oliveira *et al.*, 2016).

A interpretação dos resultados da metodologia genotípica deve ser realizada com cuidado independentemente do tipo de amostra e considerar o contexto clínico do paciente, uma vez que o teste não diferencia bacilos vivos ou inviáveis. Esta situação pode gerar resultados falso-positivos e ocorre em casos de tratamento prévio para tuberculose (Casela *et al.*, 2018; Sahrin *et al.*, 2018; Theron *et al.*, 2016). A presente pesquisa não considerou resultados de amostras provenientes de casos com dados informados de retratamento, abandono ou falha de tratamento para minimizar a contribuição destes cenários na mensuração do desempenho da metodologia genotípica. Nesse sentido, é importante reafirmar a importância de o clínico registrar essas informações na requisição do exame encaminhada para o laboratório. O Ministério da Saúde (2019) enfatiza ainda que o método não deve ser utilizado para controle de tratamento, sendo recomendadas baciloscopias mensais para esta finalidade. Entretanto os resultados do Xpert® MTB/RIF podem ser verdadeiramente positivos, mesmo na ausência de crescimento micobacteriano em cultura, pois enquanto os meios de cultivo convencionais requerem a presença de 10^2 bacilos no espécime clínico semeado para detectar positividade, a metodologia genotípica requer a presença de 10 ou mais células micobacterianas (Vallejo *et al.*, 2015).

5. Conclusão

O teste Xpert® MTB/RIF demonstrou no presente estudo ser uma importante ferramenta diagnóstica para casos de tuberculose tanto em amostras pulmonares quanto extrapulmonares, apresentando boa sensibilidade e especificidade. Os resultados, como de qualquer outra metodologia, devem ser interpretados com cautela e baseados na associação de critérios clínicos, epidemiológicos e laboratoriais.

Recentemente a OMS recomendou o uso de uma versão atualizada do teste para detecção de casos da doença, o Xpert® MTB/RIF Ultra. A implantação de seu uso no Brasil faz parte das ações desenvolvidas na execução do Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública. Para o alcance do objetivo central desta estratégia é necessário reduzir gradativamente o coeficiente de incidência da doença, o que perpassa pelo diagnóstico precoce e incorporação de novas tecnologias diagnósticas. Nesse sentido, o Xpert® MTB/RIF Ultra conta com mudanças realizadas pelo fabricante para melhoraria da performance do teste, principalmente em amostras paucibacilares, entretanto esse incremento na detecção da tuberculose só pode ser evidenciado por meio da realização de pesquisas futuras na realidade local.

Agradecimentos

Os autores agradecem a Wesley de Oliveira Lopes pelo auxílio prestado para coleta de dados e aos colaboradores da Seção de Micobactérias do Laboratório Estadual de Saúde Pública Dr. Giovanni Cysneiros (LACEN-GO) pelo empenho para a realização da pesquisa.

Referências

- Atehortúa, S., Ramírez, F., Echeverri, L. M., Peñata, A., & Ospina, S. (2015). Xpert MTB/RIF test performance assay in respiratory samples at real work settings in a developing country. *Biomédica*, 35(1), 125-130.
- Bertolozzi, M. R., Takahashi, R. F., Hino, P., Litvoc, M., & França, F. O. S. (2014). O controle da tuberculose: um desafio para a saúde pública. *Revista de Medicina*, 93(2), 83-89.
- Bunsow, E., Ruiz-Serrano, M. J., Roa, P. L., Kestler, M., Viedma, D. G., & Bouza, E. (2014). Avaliação do GeneXpert MTB/RIF para a detecção de *Mycobacterium tuberculosis* e resistência à rifampicina em amostras clínicas. *Journal of Infection*, 68(4), 338-343.
- Casela, M., Cerqueira, S. M. A., Casela, T. D. O., Pereira, M. A., Santos, S. Q. D., Pozo, F. A. D., Freire, S. M., & Matos, E. D. (2018). Teste rápido molecular para tuberculose: avaliação do impacto de seu uso na rotina em um hospital de referência. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 44(2), 112-117.
- Caulfield, A. J., & Wengenack, N. L. (2016). Diagnosis of active tuberculosis disease: From microscopy to molecular techniques. *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases*, 4(1), 33-43.
- Cepheid. (2016). *Xpert® MTB/RIF Package Insert*. <http://www.cepheid.com/manageddownloads/xpert-mtb-rif-english-package-insert-301-1404-rev-c.pdf>
- Che-Engku-Chik, C. E. N., Yusof, N. A., Abdullah, J., Othman, S. S., Said, M. H. M., & Wasoh, H. (2016). Detection of tuberculosis (TB) using gold standard method, direct sputum smears microscopy, PCR, qPCR and electrochemical DNA sensor: A mini review. *Journal of Biochemistry, Microbiology and Biotechnology*, 4(2), 16-21.
- Durovni, B., Saraceni, V., Van Den Hof, S., Trajman, A., Cordeiro-Santos, M., Cavalcante, S., Menezes, A., & Cobelens, F. (2014). Impact of replacing smear microscopy with Xpert MTB/RIF for diagnosing tuberculosis in Brazil: a stepped-wedge cluster-randomized trial. *PLoS Med*, 11(12), e1001766.
- Fonseca, J. D., Knight, G. M., & McHugh, T. D. (2015). The complex evolution of antibiotic resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *International Journal of Infectious Diseases*, 32(1), 94-100.
- García, P., Balcells, M. E., Castillo, C., Miranda, C., Geoffroy, E., Román, J. C., & Wozniak, A. (2017). Evaluación de la técnica Xpert® MTB/RIF para la detección de *Mycobacterium tuberculosis* complex en muestras extra-pulmonares. *Revista Chilena de Infectología*, 34(4), 333-339.
- Garrido, M. S., Bühner-Sékula, S., Souza, A. B., Oliveira, G. P., Antunes, I. A., Mendes, J. M., Saraceni, V., Martinez-Espinosa, F. E., & Ramasawmy, R. (2015). Multidrug-resistant tuberculosis in the Amazonas State, Brazil, 2000–2011. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 19(5), 531-536.
- Gómez, A. V., González-Martín, J., & García-Basteiro, A. L. (2017). Xpert® MTB/RIF: utilidad en el diagnóstico de la tuberculosis y de la resistencia a la rifampicina. *Medicina Clínica*, 149(9), 399-405.
- Günther, G., Van Leth, F., Alexandru, S., Altet, N., Avsar, K., Bang, D., Barbuta, R., Bothamley, G., Ciobanu, A., Crudu, V., Davilovits, M., Dedicat, M., Duarte, R., Gualano, G., Kunst, H., Lange, W., Leimane, V., Magis-Escurra, C., McLaughlin, A. M., Muylle, I., Polcová, V., Pontali, E., Popa, C., Rumetshofer, R., Skrahina, A., Solodovnikova, V., Spinu, V., Tiberi, S., Viikklepp, P., & Lange, C. (2015). Multidrug-resistant tuberculosis in Europe, 2010–2011. *Emerging Infectious Diseases*, 21(3), 409-416.
- Iram, S., Zeenat, A., Hussain, S., Yusuf, N. W., & Aslam, M. (2015). Rapid diagnosis of tuberculosis using Xpert MTB/RIF assay - Report from a developing country. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 31(1), 105-110.
- Jaimes, J. R., Chavez, J. G., Flores, Y. H., & Nakiche, T. C. (2018). Identificación de micobacterias en medio sólido mediante microscopía de fase invertida y tinción Ziehl-Neelsen. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 35(2), 279-284.
- Jha, R. K., Singh, V., Vijayasimha, M., & Chhetry, G. (2019). A comparative assessment of Petroff's and n-acetyl-l-cysteine-sodium hydroxide method in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 9(3-s), 425-429.
- Kohli, M., Schiller, I., Dendukuri, N., Dheda, K., Denking, C. M., Schumacher, S. G., & Steingart, K. R. (2018). Xpert® MTB/RIF assay for extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 8(1), CD012768.
- Liu, R., Liang, Q., Shang, Y., Ma, Y., Wang, F., Dong, L., Huang, H., Gao, M., & Pang, Y. (2019). GeneXpert of stool versus gastric lavage fluid for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in severely ill adults. *Infection*, 47(4), 611-616.
- Maciel, E. L. N., Brotto, L. D. D. A., Sales, C. M. M., Zandonade, E., & Sant'Anna, C. C. (2010). Coleta de lavado gástrico para diagnóstico de tuberculose pulmonar infantil: revisão sistemática. *Revista de Saúde Pública*, 44(4), 735-742.
- Metcalfe, T., Soria, J., Montano, S. M., Ticona, E., Evans, C. A., Huaroto, L., Kasper, M., Ramos, E. S., Mori, N., Jittamala, P., Chotivanich, K., Chavez, I. F., Singhasivanon, P., Pukrittayakamee, S., & Zunt, J. R. (2018). Evaluation of the GeneXpert MTB/RIF in patients with presumptive tuberculous meningitis. *PLoS One*, 13(6), e0198695.

- Ministério da Saúde. (2021). *Boletim epidemiológico, Tuberculose - 2021*. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis, Coordenação Geral de Vigilância das Doenças de Transmissão Respiratória de Condições Crônicas. https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/marco/24/boletim-tuberculose-2021_24.03
- Ministério da Saúde. (2019). *Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil*. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil_2_ed.pdf
- Ministério da Saúde. (2014). *Nota Informativa nº 9, de 11 de dezembro de 2014 - Recomendações sobre o diagnóstico da tuberculose por meio do teste rápido molecular para tuberculose*. Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da Tuberculose. https://www.saude.gov.br/images/imagens_migradas/upload/arquivos/2016-05/nota-informativa-n-09-teste-rapido-molecular-tb.pdf
- Ministério da Saúde. (2013). *Portaria nº 48, de 10 de setembro de 2013 - Torna pública a decisão de incorporar o Teste Xpert MTB/RIF para diagnóstico de casos novos de tuberculose e detecção de resistência à rifampicina no Sistema Único de Saúde – SUS*. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2013/prt0048_10_09_2013.html
- Oliveira, G. S., Castro, G. R., Lima, C., Silva, J. X., Naves, J. D. O. S., & Monteiro Filho, C. M. R. (2016). Identificação laboratorial de micobactérias em amostras respiratórias de pacientes com suspeita de tuberculose pulmonar no Laboratório Central de Saúde Pública do Distrito Federal (LACEN-DF). *Journal of Health & Biological Sciences*, 4(3), 187-192.
- Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). *Metodologia da Pesquisa Científica*. Santa Maria, RS: UFSM, NTE. https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1
- Pereira, M. G. (1999). *Epidemiologia: Teoria e Prática*: Guanabara Koogan.
- Rachow, A., Saathoff, E., Mtafya, B., Mapamba, D., Mangu, C., Rojas-Ponce, G., Ntinginya, N. E., Boeree, M., Heinrich, N., Gillespie, S. H., Hoelscher, M., & PanACEA-Consortium. (2018). The impact of repeated NALC/NaOH-decontamination on the performance of Xpert MTB/RIF assay. *Tuberculosis*, 110(1), 56-58.
- Sahrin, M., Rahman, A., Uddin, M. K. M., Kabir, S. N., Kabir, S., Houpt, E., & Banu, S. (2018). Discordance in Xpert® MTB/RIF assay results among low bacterial load clinical specimens in Bangladesh. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 22(9), 1056-1062.
- Samper, S., & González-Martin, J. (2018). Diagnóstico microbiológico de las infecciones causadas por el género *Mycobacterium*. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 36(2), 104-111.
- Sharma, S. K., Kohli, M., Yadav, R. N., Chaubey, J., Bhasin, D., Sreenivas, V., Sharma, R., & Singh, B. K. (2015). Evaluating the diagnostic accuracy of Xpert MTB/RIF assay in pulmonary tuberculosis. *PloS One*, 10(10), e0141011.
- Silva, D. R., Dalcolmo, M., Tiberi, S., Arbex, M. A., Munoz-Torrico, M., Duarte, R., D'Ambrosio, L., Visca, D., Rendon, A., Gaga, M., Zumla, A., & Migliori, G. B. (2018). Novos fármacos e fármacos repropostos para o tratamento da tuberculose multirresistente e extensivamente resistente. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 44(2), 153-160.
- Silva, T. M., Soares, V. M., Ramos, M. G., & Santos, A. (2019). Acurácia do teste rápido molecular para tuberculose em amostras de escarro, lavado broncoalveolar e aspirado traqueal obtidos de pacientes com suspeita de tuberculose pulmonar em um hospital de referência terciária. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 45(2), e20170451.
- Tadesse, M., Abebe, G., Bekele, A., Bezabih, M., Yilma, D., Apers, L., Jong, B. C., & Rigouts, L. (2019). Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: a diagnostic evaluation study. *Clinical Microbiology and Infection*, 25(8), 1000-1005.
- Theron, G., Venter, R., Calligaro, G., Smith, L., Limberis, J., Meldau, R., Chanda, D., Esmail, A., Peter, J., & Dheda, K. (2016). Xpert MTB/RIF results in patients with previous tuberculosis: can we distinguish true from false positive results?. *Clinical Infectious Diseases*, 62(8), 995-1001.
- Theron, G., Venter, R., Smith, L., Esmail, A., Randall, P., Sood, V., Oelfese, S., Calligaro, G., Warren, R., & Dheda, K. (2018). False-positive Xpert MTB/RIF results in retested patients with previous tuberculosis: frequency, profile, and prospective clinical outcomes. *Journal of Clinical Microbiology*, 56(3), e01696-17.
- Vallejo, P., Rodríguez, J. C., Searle, A., & Farga, V. (2015). Ensayo Xpert MTB/RIF en el diagnóstico de tuberculosis. *Revista Chilena de Enfermedades Respiratorias*, 31(2), 127-131.
- Walker, T. M., Kohl, T. A., Omar, S. V., Hedge, J., Elias, C. D. O., Bradley, P., Iqbal, Z., Feuerriegel, S., Niehaus, K. E., Wilson, D. J., Clifton, D. A., Kapatai, G., Clp, C. L., Bowden, R., Drobniowski, F. A., Allix-Béguec, C., Gaudin, C., Parkhill, J., Diel, R., Supply, P., Crook, D. W., Smith, E. G., Walker, S. A., Ismail, N., Niemann, S., Petot, T. E. A., & Modernizing Medical Microbiology Informatics Group. (2015). Whole-genome sequencing for prediction of *Mycobacterium tuberculosis* drug susceptibility and resistance: a retrospective cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*, 15(10), 1193-1202.
- Wang, G., Wang, S., Jiang, G., Fu, Y., Shang, Y., & Huang, H. (2018). Incremental cost-effectiveness of the second Xpert MTB/RIF assay to detect *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of Thoracic Disease*, 10(3), 1689-1695.
- World Health Organization. (2020). Global tuberculosis report 2020. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf>
- World Health Organization. (2013). *Using the Xpert MTB/RIF assay to detect pulmonar and extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults and children*. Expert Group Meeting Report. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112659/WHO_HTM_TB_2013.14_eng.pdf
- Zawedde-Muyanja, S., Manabe, Y. C., Sewankambo, N. K., Nakiyingi, L., & Nakanjako, D. (2018). Xpert® MTB/RIF associated with improved treatment initiation among patients with smear-negative tuberculosis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 22(12), 1475-1480.