

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

TESE

**Associação do valor do limiar do ciclo do teste Xpert MTB/RIF Ultra com os
desfechos do tratamento da tuberculose**

Márcia Silva Barbosa

Porto Alegre, 2023

CIP - Catalogação na Publicação

Barbosa, Márcia Silva
Associação do valor do limiar do ciclo do teste
Xpert MTB/RIF Ultra com os desfechos do tratamento da
tuberculose / Márcia Silva Barbosa. -- 2023.
60 f.
Orientadora: 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, 2023.

1. Tuberculose. 2. Diagnóstico Molecular. 3.
Baciloscopia. 4. Cultura para Micobactérias. 5. Xpert
MTB/RIF Ultra. I. Silva, Denise Rossato, orient. II.
Titulo.

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

**Associação do valor do limiar do ciclo do teste Xpert MTB/RIF Ultra com os
desfechos do tratamento da tuberculose**

Márcia Silva Barbosa

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

Orientadora: Prof^a Dra. Denise Rossato Silva

Porto Alegre, 2023

Dedicatória


Dedico esse trabalho a todos os brasileiros acometidos pela tuberculose, vítimas do preconceito e exclusão social.

Agradecimentos

Com imensa satisfação agradeço a UFRGS e todos professores do PPG Pneumologia pelo compromisso com a educação de qualidade proporcionados no decorrer de meu doutorado. À minha orientadora Dra. Denise Rossato Silva por seu apoio e compreensão neste trajeto.

As equipes da Sistematização da Assistência de Enfermagem - SAE e o serviço de Tisiologia do município de Alvorada pelo auxílio na coleta de dados nos prontuários.

Aos profissionais do Laboratório Municipal de Análises Clínicas que me recepcionaram com grande carinho e apoio durante as análises moleculares com o GeneXpert.

À minha família e em especial ao meu filho Ernesto  companheiro fiel em todos momentos em que estive escrevendo esta tese, hoje presente em nossa memória e coração. Ao meu Amor, pelo carinho e companheirismo essenciais para o encerramento de mais um ciclo.

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| Lista de abreviaturas..... | 7 |
| Resumo | 9 |
| Abstract | 10 |
| 1. Introdução..... | 11 |
| 2. Revisão de literatura | 12 |
| 2.1. Tuberculose | 12 |
| 2.1.1. Definição | 12 |
| 2.1.2. Epidemiologia..... | 14 |
| 2.1.2.1. Epidemiologia no mundo..... | 14 |
| 2.1.2.2. Epidemiologia no Brasil..... | 16 |
| 2.1.2.3. Epidemiologia no Rio Grande do Sul e Porto Alegre..... | 18 |
| 2.1.2.4. Epidemiologia no município de Alvorada/RS..... | 20 |
| 2.1.3. Patogênese..... | 21 |
| 2.1.4. Diagnóstico da tuberculose..... | 21 |
| 2.1.4.1. Sinais e sintomas..... | 22 |
| 2.1.4.2. Diagnóstico radiológico..... | 24 |
| 2.1.4.3. Diagnóstico microbiológico..... | 25 |
| 2.1.4.3.1. Exame microscopico direto – Baciloscopia..... | 25 |

| | |
|---|----|
| 2.1.4.3.2. Cultura..... | 26 |
| 2.1.4.3.3. Xpert MTB/RIF..... | 28 |
| 2.1.4.3.4. Xpert MTB/RIF Ultra..... | 29 |
| 3. Justificativa..... | 30 |
| 4. Objetivos..... | 31 |
| 4.1. Objetivo geral..... | 31 |
| 4.2. Objetivos específicos..... | 31 |
| Referências..... | 32 |
| 5. Artigo..... | 45 |
| 5.1. Associação do valor do limiar do ciclo do teste Xpert MTB/RIF Ultra com os desfechos do tratamento da tuberculose..... | 45 |
| 6. Conclusão..... | 58 |
| 7. Considerações finais..... | 59 |
| Anexo I - Formulário para Coleta de Dados..... | 60 |

LISTA DE ABREVIATURAS

AIDS: Síndrome da imunodeficiência adquirida

BAAR: Bacilo Álcool-Ácido Resistente

BCG: Bacilo Calmette-Guérin

BRICS: Brasil, Rússia, Índia, China, África do Sul

CI: Coeficiente de incidência

CM: Coeficiente de mortalidade

CMTB: Complexo *Mycobacterium tuberculosis*

C_T: Ciclo do teste

HIV: Vírus da imunodeficiência adquirida

ILTB: Infecção Latente pelo *Mycobacterium tuberculosis*

MDR: Multidroga Resistente

MS: Ministério da Saúde

MTB: *Mycobacterium tuberculosis*

OMS: Organização Mundial da Saúde

ONU: Organização das Nações Unidas

PCR: Reação em cadeia da polimerase

PNCT: Plano Nacional para o Combate a Tuberculose

PVHA: Pessoas Vivendo com HIV AIDS

RS: Rio Grande do Sul

RX: Radiografias de tórax

TC: Tomografia computadorizada

TDO: Tratamento diretamente observado

TBP: Tuberculose Pulmonar

TB: Tuberculose

TSA: Teste de Sensibilidade Antimicrobiana

UFC/ml: Unidade formadora de colônia por mililitro

ZN: Ziehl-Neelsen

ODS :Objetivos de Desenvolvimento Sustentável

UF: Unidade da Federação

US: Unidade de Saúde

RESUMO

Introdução: O teste Xpert MTB/RIF Ultra fornece o valor do limiar de ciclo (CT, do inglês *cycle threshold*), que reflete o número de ciclos de PCR necessários para detectar MTB, com maiores valores de CT refletindo menor carga bacilar. Vários estudos já mostraram que o CT se correlaciona com a carga bacilar; no entanto, a questão importante de saber se o CT prevê a resposta ao tratamento permanece sem resposta. Portanto, o objetivo deste estudo é avaliar a associação do valor do CT do teste Xpert MTB/RIF Ultra com os resultados do tratamento da TB. **Métodos:** Estudo de coorte prospectivo. Pacientes com suspeita de TB foram convidados a participar. Foi realizada coleta de escarro para realização do teste Xpert MTB/RIF Ultra e o valor do CT foi registrado. **Resultados:** Durante o período do estudo, 147 pacientes (102 curados e 45 não curados) foram incluídos na análise. A média do valor do CT do teste Xpert MTB/RIF Ultra foi de $18,6 \pm 5,1$ nos pacientes curados e $18,8 \pm 4,8$ nos pacientes não-curados ($p=0,790$). Não houve nenhum paciente com resistência à rifampicina no grupo dos pacientes curados e 4 (9,8%) pacientes no grupo dos não-curados, uma diferença estatisticamente significativa ($p=0,002$). **Conclusões:** Demonstramos ausência de associação entre os valores do CT 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; *Mycobacterium tuberculosis*; teste molecular

ABSTRACT

Introduction: The Xpert MTB/RIF Ultra test provides the cycle threshold (CT) value, which reflects the number of PCR cycles required to detect MTB, with higher CT values reflecting lower bacillary load. Several studies have already shown that TC correlates with bacillary load; however, the important question of whether CT predicts response to treatment remains unanswered. Therefore, the aim of this study is to evaluate the association of the CT value of the Xpert MTB/RIF Ultra test with the results of TB treatment. **Methods:** Prospective cohort study. Patients with suspected TB were invited to participate. Sputum collection was performed to perform the Xpert MTB/RIF Ultra test and the CT value was recorded. **Results:** During the study period, 147 patients (102 cured and 45 non-cured) were included in the analysis. The mean CT value of the Xpert MTB/RIF Ultra test was 18.6 ± 5.1 in cured patients and 18.8 ± 4.8 in non-cured patients ($p=0.790$). There were no patients with rifampicin resistance in the cured patients group and 4 (9.8%) patients in the non-cured group, a statistically significant difference ($p=0.002$). **Conclusions:** We demonstrate no association between Xpert MTB/RIF Ultra CT values and TB treatment outcomes. Future studies, with a larger sample size, may confirm or refute the results of this study.

Keywords: tuberculosis; diagnosis; *Mycobacterium tuberculosis*; molecular test

1. INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) em dezembro de 2010, avalizou o uso do teste molecular Xpert MTB/RIF em países com alta carga de tuberculose (TB), julgando o mesmo como uma tecnologia capaz de revolucionar o diagnóstico e tratamento da doença ¹. O Xpert MTB/RIF é uma Reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real totalmente automatizado que detecta simultaneamente a presença da bactéria *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) e a resistência à rifampicina ². A partir de março de 2017 a OMS recomendou a substituição do teste Xpert MTB/RIF pela nova geração, o Xpert MTB/RIF Ultra com base em sua maior sensibilidade em relação a versão anterior. Xpert Ultra tem um limite de detecção de 16 UFC/ml comparado a 114 UFC/ml para o Xpert MTB/RIF, e usa as mesmas categorias semi-quantitativas do teste Xpert MTB/RIF (alto, médio, baixo e muito baixo) acrescido de uma nova categoria semi-quantitativa chamada “traço” que corresponde à menor carga bacilar. Essa nova geração de cartucho teste, visa melhorar o diagnóstico de formas paucibacilares da doença como TB infantil, TB associada ao HIV ou TB extrapulmonar. Os cartuchos Xpert Ultra rodam na mesma plataforma usada pelos cartuchos Xpert tradicionais e a OMS retificou que, as recomendações da versão anterior também se aplicam para o novo teste ³. O teste Xpert MTB/RIF Ultra fornece o valor do limiar de ciclo (C_T , do inglês *cycle threshold*), que reflete o número de ciclos da PCR necessários para detectar o gene *rpoB* do MTB, com maiores valores de C_T refletindo menor carga bacilar. Considerando que, atualmente a OMS recomenda a substituição da baciloscopia de escarro pelo teste Xpert MTB/RIF como diagnóstico inicial para TB, tendo em vista que a cultura leva tempo para fornecer resultados, o valor do C_T poderá avaliar a carga bacilar ^{4,5}. Além disso, o C_T pode ser utilizado para identificar os pacientes mais bacilíferos e, assim, priorizar a avaliação dos contatos ⁶. Vários estudos já mostraram que o C_T se correlaciona com a carga bacilar; no entanto, a questão importante de saber se o C_T prevê a resposta ao tratamento

permanece sem resposta. Portanto, o objetivo deste estudo é avaliar a associação do valor do limiar do C_T do teste Xpert MTB/RIF Ultra com os resultados do tratamento da TB.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Tuberculose

2.1.1. Definição

Johann Lukas Schönlein em 1839 criou o termo “tuberculose” e nessa época a tuberculose (TB) não tinha sido identificada como uma única doença até a segunda década do século XIX ⁷. A TB é uma doença infectocontagiosa que pode ser causada por um grupo de espécies do complexo *Mycobacterium tuberculosis* (CMTB) tendo o *M. tuberculosis* o principal agente causal da TB humana. *M. tuberculosis* tem um ciclo de vida parasitário que necessita causar lesões pulmonares em pacientes para ser disseminado de forma eficiente para novos indivíduos, através da tosse, gotículas e aerossóis carregados de bactérias ⁸. A forma pulmonar da doença é a mais frequente e de maior relevância para a Saúde Pública pois é a forma bacilífera a responsável pela manutenção da cadeia de transmissão da doença. No entanto, a TB extrapulmonar ocorre em outros sistemas e órgãos do corpo ⁹. Até a pandemia por Coronavírus (COVID-19), a TB era a principal causa de morte por um único agente infeccioso, superando até mesmo o vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) ¹⁰.

Outras espécies do CMTB são consideradas patogênicas aos humanos como o *M. canettii*, *M. africanum* e *M. bovis* adquirido geralmente através de produtos lácteos, leite ou carne de animal infectado ¹¹. Presume-se que na época pré-antibiótica o *M. bovis* tenha sido o responsável por cerca de 6% das mortes por TB em humanos ¹². *M. tuberculosis* não tem reservatório ambiental e acredita-se que coevoluiu com seu hospedeiro ao longo de milênios. Fato apoiado por evidências esqueléticas da doença em humanos primitivos e inferidos a partir de análise genômica ¹³.

Evidências arqueológicas indicam que o CMTB pode ter coexistido com humanos por pelo menos 15.000 anos desde o Neolítico (10.000 a.C. e 4.000 a.C) ^{14,15}. Múmias egípcias, datadas de 2.400 aC, revelam deformidades esqueléticas típicas da TB; lesões características de Pott são relatadas e anormalidades semelhantes são claramente ilustradas na arte egípcia primitiva ¹⁶.

Nos séculos XVIII e XIX na Europa e América do Norte devido à rápida urbanização e industrialização a TB tornou-se epidêmica. Foi diante de condições de vida insalubres, que a “peste branca” se disseminou e dizimou cerca de um terço da população europeia com uma taxa de mortalidade de até 900 mortes por 100.000 habitantes por ano, mais elevada entre os jovens. Por isso, a TB também foi chamada de "ladrão da juventude" ^{16, 17, 18}.

Em 1882, o bacilo causador da doença, o *M. tuberculosis*, foi descrito por Heinrich Hermann Robert Koch⁷. Robert Koch realizou um trabalho difícil e intenso antes de apresentar seus resultados aos integrantes da Sociedade Berlinense de Fisiologia, em 24 de março de 1882. Sua novidade revolucionária logo ganhou a mídia da época, o telégrafo. Ele melhorou significativamente muitas técnicas laboratoriais e definiu os 'postulados de Koch', critérios rígidos estabelecidos para a comprovação da etiologia de um agente infeccioso causar doença em um hospedeiro ¹⁹.

Nas décadas que se seguiram a sua descoberta, foram desenvolvidos os testes cutâneos de Pirquet e Mantoux tuberculínicos, a vacina Albert Calmette e Camille Guérin (BCG), a estreptomicina Selman Waksman e outras drogas antituberculosas. Robert Koch contribuiu para a elucidação da etiologia infecciosa da TB e por seus resultados científicos, recebeu o Prêmio Nobel de Medicina em 1905 ¹⁶.

Atualmente a TB ainda é um grande problema de saúde pública onde a pesquisa e a inovação em TB são essenciais para alcançar as metas globais. Os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) das Nações Unidas (ONU) e da Estratégia de Fim da TB da Organização Mundial da Saúde (OMS) é “acabar com a epidemia” até 2030 ¹⁰.

2.1.2. Epidemiologia

2.1.2.1. Epidemiologia no mundo

Os dados epidemiológicos baseiam-se principalmente em dados coletados pela OMS dos ministérios da saúde nacionais em rodadas anuais de coleta de dados. Em 2022, 202 países e territórios com mais de 99% da população mundial e casos de TB reportaram dados ²⁰.

As tendências no número de mortes por TB nos 30 países com alta carga da doença são variadas. Entre 2019 e 2021, estima-se que ocorreram aumentos impressionantes em países com grandes déficits nas notificações de TB em 2020 e 2021 (Índia, Indonésia, Mianmar, Filipinas), enquanto em outros declínios anteriores desaceleraram ou se estabilizaram ²⁰.

Em 2021, a melhor estimativa do número total de mortes por TB sugeriu que o marco de 2020 da Estratégia End TB da OMS (uma redução de 35% até 2020, em comparação com 2015) foi alcançado em 6 países: Bangladesh, Quênia, Moçambique, Uganda, República Unida da Tanzânia e Zâmbia ²⁰.

Globalmente, o número anual de mortes por TB caiu entre os anos de 2005 e 2019, porém essa tendência foi revertida em 2020 e 2021 quando houve uma estimativa de 1,4 milhão de mortes entre pessoas HIV negativas e entre pessoas HIV positivas. Por um total combinado de 1,6 milhão isso foi superior às melhores estimativas de 1,5 milhão em 2020 e 1,4 milhão em 2019 voltando ao nível de 2017. O progresso feito anteriormente em direção ao primeiro marco da Estratégia End TB, que previa uma redução de 35% entre 2015 e 2020, foi revertido; a redução líquida de 2015 para 2021 foi de apenas 5,9% ²⁰.

O aumento contínuo da mortalidade por TB estimado para 2021 foi consistente com as projeções do Relatório Global de Tuberculose 2021 e reflete o impacto estimado das interrupções nos serviços essenciais de TB durante a pandemia por COVID-19. Neste sentido houve queda no número de pessoas com TB que foram diagnosticadas e tratadas em 2020 e 2021. A taxa de mortalidade por TB não tratada

foi alta (cerca de 50%) o impacto da detecção reduzida de casos na mortalidade por TB é grave e perceptível em um curto período de tempo ²⁰.

Ainda em 2021, 82% das mortes globais por TB entre pessoas HIV negativas ocorreram nas regiões da OMS na África e no Sudeste Asiático; a Índia sozinha respondeu por 36%. As regiões da África e do Sudeste Asiático foram responsáveis por 82% do total combinado de mortes por TB em pessoas soronegativas e soropositivas; a Índia respondeu por 32% ²⁰.

Brasil, Rússia, Índia, China e África do Sul (BRICS) são países com alta carga de TB com seus respectivos desafios internos em termos de tipo de TB, contribuindo para aproximadamente metade da morbidade e mortalidade global por TB no total ^{21,22,23}. Os cinco países que formam os BRICS foram agrupados devido as suas economias em rápido crescimento e por representarem quase metade da população global ²⁴.

Em 2019 houve 549.522 mortes por TB nos BRICS, representando 39,3% das mortes globais. Entre as populações HIV negativas, a taxa de mortalidade padronizada por idade da TB nos BRICS permaneceu muito mais alta do que a dos países de alta renda da Ásia-Pacífico, especialmente na Índia (36,1 por 100.000 em 2019) e África do Sul (40,1 por 100.000 em 2019). As ações dos BRICS no controle da TB obtiveram resultados positivos, mas as melhorias gerais foram menores do que as dos países de alta renda da Ásia-Pacífico. Os BRICS e outros países de alta carga devem fortalecer abordagens e políticas específicas de saúde pública direcionadas a diferentes grupos prioritários em cada país ²⁵.

2.1.2.2. Epidemiologia no Brasil

O Brasil atualmente está entre os 30 países de alta carga para TB e coinfeção TB-HIV considerados prioritários pela OMS para o controle da doença no mundo ¹⁰. Em 2021, o país registrou 68.271 casos novos de TB, com um coeficiente de incidência (CI) de 32,0 casos por 100 mil habitantes.

No ano de 2020, foram notificados cerca de 4,5 mil óbitos pela doença, com um CI de mortalidade de 2,2 óbitos por 100 mil habitantes ²⁶.

Conforme a ONU, a TB está inserida em uma agenda internacional por meio de compromissos mundialmente assumidos, sendo contemplada no terceiro ponto dos ODS ²⁶. O Brasil é signatário da Estratégia pelo Fim da TB que tem como visão “um mundo livre da tuberculose: zero morte, adoecimento e sofrimento devido à TB” e por objetivo o fim da epidemia global da doença até o ano de 2035 ²⁶. Em 2017 o país definiu o Plano Nacional pelo Fim da TB (PNFTB) como Problema de Saúde Pública estabelecendo um documento norteador das estratégias de enfrentamento da doença ²⁷.

Dentre as metas do PNFTB estão listadas a redução de 90% do CI da TB e redução de 95% no número de mortes pela doença no país até 2035, em comparação com os dados de 2015. Para isso é necessário a redução do CI para menos de 10 casos por 100 mil habitantes e limitar o número de óbitos pela TB a menos de 230 ao ano, até 2035. Com a chegada da pandemia pelo COVID-19, a eliminação da TB como problema de saúde pública mundial ficou ainda mais distante, devido a diminuição de 25% no diagnóstico e de aumento de 26% da mortalidade pela doença no mundo ²⁶.

Com relação ao número de notificações de TB por Unidades da Federação (UF), verificou-se uma importante diferença no país em 2021, observando-se que 11 UF tiveram CI maiores que o coeficiente do Brasil (32,0 casos de TB por 100 milhões habitantes), sendo os maiores coeficientes registrados nos estados do Amazonas (71,3), Rio de Janeiro (67,4) e Roraima (54,6), seguidos do Acre (50,3), Pernambuco (45,9), Pará (42,6), Rio Grande do Sul (36,5), Mato Grosso do Sul (34,9), Espírito Santo (34,7), Amapá (35,2) e São Paulo (33,8) ²⁸.

De um total de 59.735 casos novos de TB pulmonar notificados no ano de 2021, 41.904 (70,1%) ocorreram em pessoas do sexo masculino. Nota-se predomínio de indivíduos do sexo masculino em quase todas as faixas etárias, com exceção do grupo de dez a 14 anos. Homens de 20 a 34 anos apresentam 2,8 vezes mais risco de adoecimento por TB pulmonar do que mulheres na mesma faixa etária, seguidos do grupo de 50 a 64 anos no qual o risco de adoecimento por TB pulmonar é 2,6 vezes

maior. A diferença do risco de adoecimento por TB pulmonar entre os sexos é menor entre aqueles com menos de 15 anos ²⁸.

Constata-se que a maior parte dos casos novos de TB pulmonar concentrou-se em pessoas autodeclaradas pretas ou pardas, distribuição que apresentou um crescimento ao longo dos anos, com uma variação de 61,9% a 69,0%, entre 2012 e 2021, respectivamente. Entre pessoas brancas, a TB segue em declínio em todo o recorte temporal analisado, variando de 35,9% em 2012 a 28,9% em 2021. Ao mesmo tempo, o percentual de casos novos de TB em pessoas amarelas ou indígenas permaneceu constante nesse período, em cerca de 2,1% ²⁸. O cenário pré-pandemia já estampava o Brasil como um país desigual, quando se comparam indicadores entre os estados brasileiros, sinalizando níveis de desenvolvimento díspares. A crise mundial de saúde e a crise socioeconômica gerada pela COVID-19 serviu como um raio-x, revelando fraturas no esqueleto frágil da sociedade. Em 2021 a pobreza aumentou pela primeira vez em uma geração e exacerbou as desigualdades. Para alcançar respostas sólidas, duradouras e efetivas, são necessárias intervenções específicas e sistêmicas ²⁹.

2.1.2.3. Epidemiologia no Rio Grande do Sul e Porto Alegre

O Rio Grande do Sul (RS) permanece como um dos estados com alta carga de TB e de coinfeção TB-HIV, dentro do cenário nacional. Em 2021, foram notificados 4.769 casos novos de TB, o que corresponde a um CI de 41,6 casos/100.000 mil habitantes. Comparando com o Brasil, temos um CI de TB acima da média nacional, que no ano de 2021 foi de 32,0 casos/100 mil habitantes. Somados a cerca de 1500 casos de pacientes em retratamento (pacientes que já fizeram um tratamento prévio), o total se aproxima de 6500 casos de TB por ano. Dados de mortalidade extraídos do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) em 2020 revelam 282 óbitos em decorrência da doença, o que equivale a 2,5 óbitos/100 mil habitantes de Coeficiente de Mortalidade (CM). De 2016 a 2020, o número de óbitos notificados no SIM variou entre 251 a 299 e o CM entre

2,2 e 2,6 óbitos por 100 mil habitantes. No ano de 2020, ano da pandemia por COVID-19, sete Regiões de Saúde apresentam CM superior ou próximo à média estadual ³⁰.

Quando avaliado por Região de Saúde do RS evidencia-se grande diferença entre elas, com os maiores coeficientes de incidência de TB (acima de 40,1 casos /100 mil habitantes - média do estado do RS) sendo observadas nas regiões Belas Praias (4^a), Bons Ventos (5^a), Vale do Caí e Região Metropolitana (8^a), Região Carbonífera e Costa Doce (9^a), Capital e Vale do Gravataí (10^a), Sul (21^a) e Campos de Cima da Serra (24^a) ^{30,31}.

As Regiões de Saúde da Fronteira Oeste (3^a), Belas Praias (4^a), Bons Ventos (5^a), Vale do Paranhana e Costa da Serra (6^a), Capital e Vale do Gravataí (10^a), Pampa (22^a), Campos de Cima da Serra (24^a), Vinhedos e Basalto (25^a), Vinte e Oito (28^a), Vales e Montanhas (29^a) apresentaram os maiores percentuais de testagem para HIV. As Regiões de Saúde Belas Praias (4^a), Bons Ventos (5^a), Vale do Caí e Metropolitana (8^a), Capital e Vale do Gravataí (10^a), Portal das Missões (12^a), Fronteira Noroeste (14^a), Caminho das Águas (15^a), Sul (21^a), Campos de Cima da Serra (24^a), Vinhedos e Basalto (25^a) e Vinte e Oito (28^a) mostraram maiores proporções de coinfeção TB/HIV. Em 2021, dentre as pessoas com coinfeção TB-HIV, 61,5% foram notificadas como em uso de terapia antirretroviral (TARV) durante o tratamento da tuberculose ^{30,31}.

As referidas Macrorregiões de Saúde abrigam o maior número de municípios com alta carga da doença e, para fazer frente a esse problema, busca-se descentralizar para os municípios a busca de sintomáticos respiratórios (SR) e de faltosos, a avaliação dos contatos da pessoa infectada, além de intensificar a ação de Tratamento Diretamente Observado (TDO). Além do enfrentamento do HIV/AIDS e da TB isoladamente, é importante o olhar para a parcela de pessoas coinfectadas com os dois agravos. Cabe salientar que a coinfeção com a TB é a principal causa de morte entre as pessoas vivendo com HIV/AIDS. Além disso, o pior desempenho dos indicadores de avaliação de TB ocorre entre os coinfectados ³⁰.

Entre as ações que visam a reduzir o adoecimento e a mortalidade por TB entre as Pessoas

Vivendo com HIV/AIDS (PVHA), destaca-se o tratamento da Infecção Latente por Tuberculose (ILTb) normatizado de forma específica para as PVHAs, através da Nota Informativa nº 17/2018 do MS, o TDO e atividades de adesão ao tratamento realizadas a partir de projetos terapêuticos compartilhados entre os serviços de HIV e TB, ocorrendo, quando possível, tratamento de ambos os agravos pela mesma equipe ³².

Em 2009 o PNCT redefiniu critérios para estabelecer municípios chamados de prioritários para intensificação das ações de controle da TB no Brasil. Os critérios são 1) Ser capital da unidade federativa; 2) Apresentar população igual ou maior que 100 mil habitantes E um dos critérios: 2.1) CI superior a 80% da incidência brasileira em 2007 (32casos/100mil habitantes); 2.2) Coeficiente de mortalidade (CM) por TB superior ao coeficiente nacional em 2007 (2,5 óbitos/100mil habitantes)³⁰.

No RS os municípios que atendem esses critérios são respectivamente: Alvorada, Caxias do Sul, Canoas, Gravataí, Novo Hamburgo, Passo Fundo, Pelotas, Porto Alegre, Rio Grande, Santa Maria, São Leopoldo. Caxias do Sul, Esteio (municípios prioritários para HIV com incidência considerável em TB) e Charqueadas (município com incidência significativa em função da presença de várias unidades prisionais) compreendem mais de 70% da carga de TB no RS. A TB no RS é um problema de saúde pública com fatores sociais arraigados em sua origem, que também devem ser considerados na tomada de decisões em saúde ³⁰.

2.1.2.4 Epidemiologia no município de Alvorada/RS

O município de Alvorada integrante da região metropolitana de Porto Alegre tem uma população estimada de 212.352 habitantes em 2021 ³³. Em 2019 foi classificada na última posição, entre os municípios do RS, quanto ao índice de desenvolvimento socioeconômico (IDESE), indicador síntese que avalia dados referentes a educação, renda e saúde, com o propósito de mensurar o nível de desenvolvimento dos municípios do estado³⁴. Conforme dados do Departamento de Economia e

Estatística do RS referentes ao ano de 2019, Alvorada apresenta um índice de desenvolvimento socioeconômico de 0,617, enquanto o índice do RS é de 0,776 ³⁴.

Considera-se a classificação do índice em alto (acima de 0,800), médio (entre 0,500 e 0,799) e baixo (menor de 0,499) ³⁵. Alvorada ficou em evidência no cenário nacional de forma negativa quanto aos indicadores referentes aos agravos HIV e TB em 2017. Neste período, conforme critérios epidemiológicos do PNCT foi considerado como de alta carga da doença sendo o segundo município do RS com maior número absoluto de casos ficando atrás apenas da capital Porto Alegre, resultando em um CI de 89,3 casos por 100.000 habitantes, mais que o dobro das taxas estadual e nacional para o mesmo ano (39,5 e 33,5 por 100.000 habitantes respectivamente) ³⁶.

Atualmente o PMCT concedeu ao município de Alvorada no ano corrente de 2022 o Certificado de “Menção Honrosa” por atingir as metas por “Contatos Examinados de Casos Novos de TB Pulmonar com Confirmação Laboratorial” e também a “Realização do Exame de Cultura Entre os Casos de Retratamento” durante o ano de 2021. Alvorada foi o único município a atingir as metas pactuadas no Rio Grande do Sul. Na ocasião, o PMCT incentivou os profissionais e equipes a seguirem se desenvolvendo ³⁷.

2.1.3. Patogênese

A patogênese e a transmissão da TB estão inter-relacionadas. *M. tuberculosis* é quase exclusivamente um patógeno humano e como ele interage com o hospedeiro humano determina sua sobrevivência. Do ponto de vista da bactéria, uma interação patógeno-hospedeiro bem-sucedida é aquela que resulta na transmissão contínua do patógeno ³⁸.

Ao infectar o tecido pulmonar o *M. tuberculosis* atrai macrófagos alveolares que, ao defenderem o organismo da ameaça, fagocitam os bacilos e criam pequenos tubérculos (granulomas) onde o *M. tuberculosis* fica alojado em estado latente (ILTb), podendo sobreviver por décadas nesse

estado. São dois os estados da TB: a fase latente, na qual a doença é assintomática e não transmissível, e o estado ativo, no qual o *M. tuberculosis* consegue se proliferar e se espalhar no organismo, o que geralmente ocorre quando o sistema imunológico do indivíduo está deficiente ³⁹.

2.1.4. Diagnóstico da tuberculose

As principais metas globais e indicadores para o controle da TB foram desenvolvidos na perspectiva das metas do desenvolvimento do milênio, bem como no Stop TB Partnership e na Assembleia Mundial da Saúde. A OMS espera que até 2050 a incidência global de TB ativa seja menor que 1/1.000.000 habitantes por ano, eliminando-a como problema de saúde pública ⁴⁰. São essenciais à Estratégia para o Fim da TB até 2050 o diagnóstico preciso e rápido da TB ativa junto a facilidade de uso de testes diagnósticos. As técnicas laboratoriais tradicionais não fornecem resultados rápidos e precisos para gerenciar efetivamente pacientes coinfetados com HIV ⁴¹.

Ao longo da última década, os métodos moleculares deram passos significativos na luta contra a TB. No entanto, muitos pacientes coinfetados pelo HIV não têm acesso a esses testes de diagnóstico molecular. Dados os custos estreitamente relacionados com a confirmação de um diagnóstico de TB em pacientes com HIV, um tratamento excessivo para TB é usado nesta população podendo assim causar hepatotoxicidade dos mesmos ⁴¹.

Na primeira reunião de alto nível das Nações Unidas (ONU) sobre TB em 2018, os Estados Membros se comprometeram a mobilizar pelo menos US\$ 13 bilhões por ano para serviços de diagnóstico, tratamento e prevenção da doença até o presente ano de 2022, e mais US\$ 2 bilhões por ano para a pesquisa de TB no período de cinco anos 2018-2022. Um novo Plano Global, para o período de 2023 a 2030, estima necessidades de financiamento muito maiores, de US\$ 15 a 32 bilhões por ano nos Países de baixa e média renda (LMICs) isso inclui o financiamento para a implementação de uma nova vacina contra a tuberculose após 2027 ⁴².

No Brasil com relação ao diagnóstico da TB, a Comissão de Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) em 2021 chegou a um consenso sobre o diagnóstico da doença após revisão dos seguintes tópicos: diagnóstico clínico, diagnóstico bacteriológico, diagnóstico radiológico, diagnóstico histopatológico, diagnóstico da tuberculose na criança e diagnóstico da tuberculose latente ⁴³. No presente trabalho foram abordados apenas o diagnóstico clínico, bacteriológico, radiológico e molecular que serão discutidos detalhadamente nas seções seguintes.

2.1.4.1. Sinais e sintomas

Os sinais e sintomas dependem do tipo de apresentação da TB sendo as principais formas de apresentação a primária, secundária e a miliar. Os sintomas como tosse persistente seca ou produtiva, febre vespertina, sudorese noturna e emagrecimento, podem ocorrer em qualquer das três apresentações. A TB pulmonar primária normalmente ocorre em seguida ao primeiro contato do indivíduo com o bacilo e, neste caso é mais comum em crianças. As manifestações clínicas podem ser insidiosas, com o paciente apresentando-se irritadiço, com febre baixa, sudorese noturna e inapetência. Nem sempre a tosse está presente e o exame físico pode ser inexpressivo ⁹.

A TB pulmonar secundária pode ocorrer em qualquer idade, mas é mais comum em adolescentes e no adulto jovem. Tem como característica principal a tosse seca ou produtiva. Em locais com elevadas taxas de incidência de TB, toda pessoa que procura a unidade de saúde (US) devido à tosse prolongada deve ter a TB incluída na sua investigação diagnóstica. Nos casos em que a tosse é produtiva, a expectoração pode ser purulenta ou mucóide, com ou sem sangue. A febre vespertina, sem calafrios, não costuma ultrapassar os 38,5°C e a sudorese noturna e anorexia são comuns. O exame físico geralmente mostra fácies de doença crônica e emagrecimento, embora indivíduos com bom estado geral e sem perda do apetite também possam ter TB pulmonar ⁴⁴.

A TB miliar refere-se a um aspecto radiológico pulmonar específico, que pode ocorrer tanto na forma primária quanto na forma secundária da TB. É uma forma grave da doença, que é mais comum em pacientes imunocomprometidos, como pessoas infectadas com HIV em fase avançada de imunossupressão. A apresentação clínica pode ser aguda ou subaguda, com maior frequência em crianças e em adultos jovens. De uma forma mais incomum, a TB miliar apresenta-se como doença crônica (idosos) ou mesmo febre de origem obscura. Os sintomas como febre, astenia, emagrecimento e tosse ocorrem em 80% dos casos. O exame físico pode mostrar hepatomegalia, alterações do sistema nervoso central e alterações cutâneas do tipo eritemato-máculo-pápulo-vesiculosas ⁹.

2.1.4.2. Diagnóstico radiológico

O pulmão é o principal órgão envolvido na TB e, do ponto de vista da saúde pública o mais importante. Apesar da maior disponibilidade de técnicas de imagem mais detalhadas, como tomografia computadorizada (TC), a radiografia de tórax (RX) continua sendo o esteio da imagem para tuberculose pulmonar (TBP) no caso de pacientes adultos ⁴⁵.

O RX, é uma ferramenta importante para triagem de TBP, e também é útil para auxiliar no diagnóstico quando não pode ser confirmada bacteriologicamente. Embora as estratégias diagnósticas tenham dado destaque específico à bacteriologia, a RX pode ser usada para selecionar indivíduos e encaminhá-los ao exame bacteriológico, e o papel da radiologia permanece importante quando os testes bacteriológicos não podem fornecer uma resposta clara. O acesso à radiografia de alta qualidade é limitado em muitos ambientes. Garantir o uso mais amplo e com garantia de qualidade da RX para detecção de TB em combinação com testes de diagnóstico baseados em laboratório são recomendados pela OMS ⁴⁶.

A apresentação radiográfica clássica da TBP em adultos imunocompetentes é na zona pulmonar

superior (ou seja, envolvendo os segmentos apicais ou posteriores dos lobos superiores ou segmentos superiores dos lobos inferiores), com ou sem cavitação. Este foi o padrão observado em 56,2% dos pacientes com TBP com cultura positiva em um recente estudo de coorte de base populacional no Canadá; no 67,0% desses pacientes com esse padrão, o escarro a microscopia deu positivo ⁴⁵.

As alterações radiográficas da TB pulmonar podem ser abordadas considerando as seguintes situações: TB primária e TB secundária ou de reinfeção. A TB primária é mais frequente em crianças, mas pode também ocorrer em adultos. A TB secundária ou de reinfeção é a forma mais comum de adoecimento entre adolescentes e adultos e, nesses, o comprometimento dos pulmões ocorre em 85-90% dos casos ⁴³.

2.1.4.3. Diagnóstico microbiológico

2.1.4.3.1. Exame microscópico direto – Baciloscopia direta

Dada a importância crítica da microbiologia para o diagnóstico de TB, é importante garantir que as amostras sejam coletadas e processadas corretamente para obter resultados válidos ⁴⁷. A microscopia direta é um método rápido e barato para identificar bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR), sendo em sua maioria micobactérias ⁴⁸. As micobactérias ácido resistentes podem ser visualizadas ao microscópico óptico de esfregaços preparados a partir de escarro onde o método mais convencional utilizado é o exame de lâminas coradas por Ziehl-Neelsen (ZN) sob microscopia de luz. Atualmente, a microscopia direta tem a vantagem de ser uma técnica barata, rápida e com alta especificidade para o diagnóstico de TB em áreas endêmicas. No entanto, esta técnica tem como limitação a sensibilidade baixa e variável (20–60%) ^{41,49}.

Tradicionalmente, a coloração de ZN era aplicada e a amostra denominada “esfregaço positivo” ou “esfregaço negativo”, dependendo da presença ou ausência de BAAR. A eficácia

dependia do analista clínico, resultando em uma ampla variedade de sensibilidades e especificidades relatadas em estudos internacionais, 25,3 a 81,6% e 83,4 a 99%, respectivamente^{50,51}. É ainda menos sensível em grupos de alto risco, como pessoas coinfetadas com HIV e crianças ^{41,52}. Os métodos para melhorar a eficácia incluem o uso de fluorescência de vapor de mercúrio e microscopia de diodo emissor de luz (LED), que substituíram amplamente a coloração tradicional de ZN ⁵³.

O escarro de pacientes com TB pulmonar, particularmente aqueles com lesão cavitária muitas vezes contém um grande número de BAAR que são facilmente detectados pela microscopia direta. A sensibilidade da baciloscopia pode ser melhorada pela realização de mais de uma amostra por paciente. Muitos estudos tem mostrado que, quando são realizadas duas baciloskopias, detectam-se, em média, mais de 90% dos casos infecciosos de TB nos países de baixa e alta prevalência. Nesse caso, o incremento mostrado tem sido de 80% a 82% a partir da primeira, 10% a 14% a partir da segunda e 5% a 8% a partir da terceira baciloscopia, o que justifica a orientação do MS para coleta de duas amostras em dias distintos (BRASIL, 2019a)⁹.

A capacitação de analistas clínicos e técnicos de laboratório é a garantia de qualidade e uma das formas mais úteis de garantir um diagnóstico preciso, pois a microscopia direta muitas vezes é o único método de diagnóstico disponível em ambientes com recursos limitados ⁵⁴. Semelhante à cultura, a microscopia direta continua sendo parte integrante do monitoramento da resposta ao tratamento, medindo a infecciosidade e prevenindo a probabilidade de recaída em pacientes com baciloscopia positiva no momento do diagnóstico ⁵⁵.

2.1.4.3.2. Cultura

A cultura para *M. tuberculosis* em meio adequado continua sendo o teste diagnóstico padrão-ouro. A amostra pode ser cultivada em meio sólido (Löwenstein–Jensen, Ogawa-Kudoh ou Middlebrook 7H11) ou líquido (sistema BACTEC *Mycobacterium* Growth Indicator Tube (MGIT) 960). Sensibilidade, especificidade, taxas de contaminação e tempo para detecção variam amplamente entre os meios citados, com a OMS defendendo o uso duplo de sistemas onde for prático^{9,56}.

Embora a cultura não seja recomendada para uso como teste de primeira linha, continua sendo uma parte importante do diagnóstico de TB, onde a positividade persistente da cultura pode prever a probabilidade de recaída ⁵⁷. O principal benefício do advento dos sistemas baseados em líquido é o rápido tempo de detecção, muitas vezes reduzindo o tempo de crescimento pela metade com um tempo médio de detecção de 12,8 dias em comparação com 25,1 e 25,5 dias para os meios sólidos mencionados anteriormente ⁵⁶.

Os meios Löwenstein-Jensen e o Ogawa-Kudoh, são os mais comumente utilizados por apresentarem a vantagem de ter menor custo e um baixo índice de contaminação. Embora a cultura não seja recomendada para uso como teste de primeira linha, continua sendo uma parte importante do diagnóstico de TB, onde a positividade persistente da cultura pode prever a probabilidade de recaída ⁵⁷. O meio líquido é utilizado nos métodos automatizados disponíveis no Brasil, entre eles *Mycobacteria* Growth Indicator Tube (MGIT 960) da Becton Dickinson, no qual o tempo de resultado varia entre 5 a 12 dias, quando positivo; e 42 dias, quando negativo ⁹. No entanto, instalações de laboratório abaixo do ideal em ambientes com recursos limitados geralmente restringem seu uso prático principalmente com relação ao nível de risco e probabilidade de alguém no laboratório infectar-se com TB como resultado de procedimentos realizados ⁵⁸.

A identificação da espécie é feita por métodos bioquímicos e fenotípicos ou por meio de

técnicas moleculares. Os métodos disponíveis para o teste de sensibilidade aos antimicrobianos (TSA) são: o método das proporções que utiliza meio sólido com resultado em até 42 dias de incubação; e o método automatizado que utiliza o meio líquido, com resultados resistentes disponíveis entre 5 a 13 dias; e sensíveis em 13 dias. Os fármacos testados são: estreptomicina, isoniazida, rifampicina, etambutol e pirazinamida. Para os casos de TB multidroga resistente (MDR) são testados fármacos de segunda linha. O resultado da cultura confirma o diagnóstico de micobacteriose, sendo necessária a identificação de espécie para caracterizar se é um caso de TB ou outra micobactéria ⁹.

2.1.4.3.3. Xpert MTB/RIF

O teste Xpert® MTB/RIF é um teste de amplificação de ácidos nucléicos utilizado para detecção do *M. tuberculosis* e para a triagem de cepas resistentes a fármacos. O teste consiste na purificação, concentração e amplificação de ácidos nucléicos por reação em cadeia da polimerase (Polymerase Chain Reaction-PCR) em tempo real e na identificação de quências de ácidos nucléicos no genoma do *M. tuberculosis*, especificamente do gene *rpoB*. A diferença do teste Xpert® MTB/RIF para os demais testes de amplificação de ácidos nucléicos utilizados na detecção de TB é que a plataforma do dispositivo de teste, o GeneXpert, integra e automatiza os três processos (preparação de amostras, amplificação e detecção), necessários para a PCR em tempo real baseada em testes moleculares ⁵⁹.

O teste Xpert® MTB/RIF é único, utilizando apenas um cartucho que contem todos os elementos necessários para a reação, incluindo reagentes liofilizados, tampões líquidos e soluções de lavagem ⁶⁰. O teste pode fornecer resultados num laboratório local, em menos de duas horas, sem necessitar de tratamento da amostra ou de recursos humanos especializados em biologia molecular^{60,61}. O Xpert® MTB/RIF detecta simultaneamente *M. tuberculosis* e a resistência à

rifampicina pela amplificação, por meio de PCR, de cinco sondas sobrepostas que são complementares à região determinante da resistência à rifampicina, composta por 81 pares de bases do gene *rpoβ* de *M. tuberculosis* ⁵⁹.

Em seguida, esta região é examinada com o objetivo de identificar mutações associadas à resistência à rifampicina. O processo de amplificação por PCR, neste teste, é *heminested* e o alvo amplificado é detectado em tempo real por fluorescência ⁶⁰. Neste processo, dois conjuntos de primers são utilizados em duas reações sucessivas. Na primeira PCR, um par de primers é usado para gerar produtos de DNA, que podem conter produtos amplificados a partir de áreas não-alvo. Os produtos da primeira PCR são, então, usados como modelo em uma segunda PCR, usando um primer diferente, cujo sítio de ligação esteja localizado dentro do primeiro produto amplificado, conseqüentemente, aumentando a especificidade da reação ⁵⁹.

O desenvolvimento do teste Xpert® MTB/RIF foi um grande avanço para a melhoria global do diagnóstico de TB e da detecção da resistência à rifampicina. Se, por um lado, o Xpert® MTB/RIF apresenta um desempenho melhor do que muitos outros testes diagnósticos de TB, por outro, sua sensibilidade é limitada, especialmente em baciloscopias negativas e TB associada ao HIV. Algumas limitações também persistem quanto à determinação da resistência à rifampicina ⁶².

2.1.4.3.4. Xpert MTB/RIF ULTRA

O cartucho Xpert MTB/RIF Ultra foi desenvolvido para superar as limitações do teste anterior, usando a mesma plataforma GeneXpert. O cartucho Ultra usa dois diferentes alvos de amplificação multicópias (IS6110 e IS1081) e tem uma câmara de reação de PCR maior (50 µl no Ultra comparado com 25 µl no Xpert MTB/RIF). Isso levou a um limite menor de detecção para o Ultra comparado ao Xpert MTB/RIF: 16 unidades formadoras de colônias por mililitro (UFC/ml) e 131 UFC/ml, respectivamente. Em determinadas populações, o cartucho Ultra pode ter um desempenho melhor

para a detecção do CMTB, principalmente daquelas de indivíduos cujas amostras são frequentemente paucibacilares. O cartucho Ultra mostrou melhor desempenho para detecção do CMTB em amostras com baciloscopia negativa, cultura positiva, de população pediátrica, extrapulmonares, (especialmente em LCR) e de PVHIV, com uma acurácia igual ao Xpert MTB/RIF para detecção de resistência a rifampicina. Uma das consequências da redução discreta da especificidade do cartucho Ultra, em cerca de 1%, quando comparadas ao Xpert® MTB/RIF, é o aumento no número de resultados falso-positivos na detecção do CMTB. A consequência adversa disso é que pacientes sem TB podem ser classificados erroneamente como sendo portadores de TB (falso-positivos), mais frequentes em locais com baixa prevalência da doença ⁶².

Considera-se que a especificidade reduzida, nesses locais, possa ser causada pela confirmação inadequada do histórico de TB, de uma possível cura espontânea (isto é: uma TB inicial que tenha sido curada sem tratamento), e, também, provavelmente, de um resultado das limitações do exame-padrão (cultura) usado para comparar as duas versões dos cartuchos. A especificidade reduzida do Ultra é uma compensação entre resultados falso-positivos e o aumento na detecção de mais casos, principalmente em pacientes com TB paucibacilar, tal como em PVHIV, crianças menores de 10 anos e pessoas com TB extrapulmonar ⁶².

O teste Ultra visa melhorar o desempenho em menos tempo até o resultado, maior sensibilidade especialmente em casos de TB negativos para esfregaço, maior precisão dos resultados para detecção de resistência a rifampicina, melhor detecção de infecções mistas e resultados em menos de 80 minutos. Porém, diante do número limitado de estudos, principalmente no que se refere à utilização apenas da cultura como referência, a realização de estudos que definam o padrão de referência mais oportuno a ser empregado são necessários a fim de avaliar melhor o desempenho desse novo cartucho⁶³.

3. JUSTIFICATIVA

Considerando a recomendação atual da OMS de substituir a baciloscopia de escarro pelo Xpert/Ultra como um teste diagnóstico inicial para TB, e que a cultura leva tempo para fornecer resultados, o C_T do teste Xpert/Ultra pode avaliar a carga bacilar. Além disso, o C_T pode ser utilizado para identificar os pacientes mais infectantes priorizando a avaliação dos contatos. Vários estudos já mostraram que o valor do limiar do C_T se correlaciona com a carga bacilar; no entanto, a questão importante de saber se o C_T prevê a resposta ao tratamento permanece sem resposta.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo geral

Avaliar a associação do valor do limiar do ciclo do teste Xpert MTB/RIF Ultra com os desfechos do tratamento da tuberculose.

4.2. Objetivos específicos

- Comparar as características clínicas, demográficas e radiológicas dos pacientes curados com os pacientes não-curados de tuberculose.

REFERÊNCIAS

1. WHO, World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2019. Disponível em: www.who.int
2. BOEHME, C. C, Nabeta P, Hillemann D, Nicol MP, Shenai S, Krapp F, Allen J, Tahirli R, Blakemore R, Rustomjee R, Milovic A, Jones M, O'Brien SM, Persing DH, Ruesch-Gerdes S, Gotuzzo E, Rodrigues C, Alland D, Perkins MD (2010) Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med* 363: 1005-1015. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0907847?articleTools=true>
3. WHO, World Health Organization (2017) WHO meeting report of a technical expert consultation: non-inferiority analysis of Xpert MTF/RIF Ultra compared to Xpert MTB/RIF World Health Organization. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254792>
4. BRASIL, Boletim Epidemiológico Especial - Secretaria de Vigilância em Saúde Ministério da Saúde. Número Especial - Março 2020a - 1ª edição. Disponível em: [file:///C:/Users/Usuario/Downloads/boletim-tuberculose-2020-marcas-1%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/Usuario/Downloads/boletim-tuberculose-2020-marcas-1%20(1).pdf)
5. CONDE, M. B, Melo FAF de, Marques AMC, Cardoso NC, Pinheiro VGF, Dalcin P de TR, *et al.* III Brazilian Thoracic Association Guidelines on Tuberculosis. *Journal Brasileiro de Pneumologia*. 2009; 35(10):1018-1048. Disponível em: <https://www.scielo.br>
6. LANGE, B, Khan P, Kalmambetova G, Al-Darraj HA, Alland D, Antonenka U, Brown T,

- Balcells ME, Blakemore R, Denkinger CM, Dheda K, Hoffmann H, Kadyrov A, Lemaitre N, Miller MB, Nikolayevskyy V, Ntinginya EN, Ozkutuk N, Palacios JJ, Popowitch EB, Porcel JM, Teo J, Theron G, Kranzer K. Diagnostic accuracy of the Xpert® MTB/RIF cycle threshold level to predict smear positivity: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2017 May 1;21(5):493-502. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28399963/>
7. GONCALVES, Helen. A tuberculose ao longo dos tempos. *História, Ciências, Saúde – Manguinhos* [online]. Rio de Janeiro, volume: 7, n. 2, outubro de 2000. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/hcsm/a/SCKjg9j5vBY7WhnyXK7pjbB/?lang=pt>
 8. ORGEUR, Mickael, Roland Brosch, Evolution of virulence in the *Mycobacterium tuberculosis* complex, *Current Opinion in Microbiology*, Volume 41, 2018, Pages 68-75, ISSN 1369-5274, Disponível em: <https://reader.elsevier.com>
 9. BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Brasília, 2019a. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_controle_tuberculose_brasil_2_ed.pdf
 10. WHO, World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2021*. Geneva: 2021. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>

11. HARDIE, RM; Watson JM. *Mycobacterium bovis* in England and Wales: past, present and future. *Epidemiol Infect.* 1992 Aug;109 (1):23-33. PMID: 1499671; PMCID: PMC2272235. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2272235/>
12. O'REILLY, LM; Daborn CJ (1995) The epidemiology of *Mycobacterium bovis* infections in animals and man: a review. *Tuber Lung Dis* 76 Suppl 1: 1–46. doi: Disponível em: <https://www.sciencedirect.com>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7579326/>
13. HERSHKOVITZ, I; Donoghue HD, Minnikin DE, Besra GS, Lee OY, Gernaey AM, Galili E, Eshed V, Greenblatt CL, Lemma E, Bar-Gal GK, Spigelman M. Detection and molecular characterization of 9,000-year-old *Mycobacterium tuberculosis* from a Neolithic settlement in the Eastern Mediterranean. *PLoS One.* 2008;3 (10): e3426. Epub 2008 Oct 15. PMID: 18. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0003426>
14. GUTIERREZ, M, Brisse S, Brosch R, Fabre M, Omais B, Marmiesse M, Supply P, Vincent V. Ancient origin and gene mosaicism of the progenitor of *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS Pathog* 2005;1:55-61. doi: 10.1371/journal.ppat.0010005. Disponível em: <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.0010005>
15. NICKLISCH, N; Maixner F, Ganslmeier R, Friederich S, Dresely N, Meller H, Zink A, Alt KW. 337 Rib lesions in skeletons from early Neolithic sites in central Germany: On the trail of 338 tuberculosis at the onset of agriculture. *Am J Phys Anthropol* 2012;149(3):391-404. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ajpa.22137>
16. BARBERIS, I. *et al.* The history of tuberculosis: from the first historical records to the

- isolation of Koch's bacillus, *J. Prev. Med. Hyg.*, v. 58, n. 1, p. E9-E12, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC28515626/>
17. DONOGHUE, HD. Human tuberculosis – an ancient disease, as elucidated by ancient microbial 340 biomolecules. 2009 *Microbes and Infection*;11:1156-62. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1286457909002007>
18. MANDELL, Douglas, Bennett's - Infectious disease essentials. Copyright ©2017 by Elsevier Inc. All rights reserved. Library of Congress Cataloging-in-Publication Data Disponível em: <https://cpncampus.com/biblioteca/files/original/1ef846128012b54344bd46c1024c6877.pdf>
19. STADTLÄNDER, C. Robert Koch (1843-1910): A Pioneer and Leader in Medicine and Bacteriology. *Medicina historica*. 2022. 5(3):e2021031. Disponível em: <https://mattioli1885journals.com/index.php/MedHistor/article/view/11933>
20. WHO, World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2022. Geneva: 2022. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240061729>
21. GBD, 2019 Tuberculosis Collaborators Global, regional, and national sex differences in the global burden of tuberculosis by HIV status, 1990-2019: results from the global burden of disease study 2019. *Lancet Infectious Diseases*. 2021; 22: 222-241. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(21\)00449-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(21)00449-7/fulltext)
22. GBD, Tuberculosis Collaborators Global, regional, and national burden of tuberculosis, 1990-2016: results from the global burden of diseases, injuries, and risk factors 2016 study. *The*

- Lancet Infectious Diseases. 2018a; 18: 1329-1349. Disponível em: <https://www.thelancet.com>
23. GBD, The global burden of tuberculosis: results from the global burden of disease study 2015. Lancet Infectious Disease. 2018b; 18: 261-284. Disponível em: <https://www.thelancet.com>
24. PAI, Madhukar, Time for high-burden countries to lead the tuberculosis research agenda – 2018. PLoS Med. 2018; 15e1002544 PLOS Medicine – Disponível em: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1002544>
25. ZOU Z, Liu G, Hay SI, et al. Time trends in tuberculosis mortality across the BRICS: an age-period-cohort analysis for the GBD 2019. eClinicalMedicine. 17 September 2022. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101646 - www.thelancet.com Vol 53 November, 2022 - Disponível em: <https://www.thelancet.com>
26. BRASIL, Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico Especial 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 - Boletim Epidemiológico de Tuberculose - Março 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologic>
27. BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Brasil Livre da Tuberculose. Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública/ Brasília : Ministério da Saúde, 2017.

Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/brasil_livre_tuberculose.pdf

28. BRASIL, Ministério da Saúde - Boletim Epidemiológico Secretaria de Vigilância em Saúde Número Especial - Março 2022 - Ministério da Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis – Coordenação Geral de Vigilância das Doenças de Transmissão Respiratória de Condições Crônicas – Boletim Epidemiológico de Tuberculose: 1ª edição - 2022a. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologi.pdf>
29. PNUD, Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento - Relatório Anual 2021 – PNUD Brasil Disponível em: <https://www.undp.org/pt/brazil/publications/relatorio-anual-2021>
30. SES, Secretaria de Estado da Saúde do Rio Grande do Sul - Informe Epidemiológico Estado do Rio Grande do Sul Tuberculose 2022 - Programa Estadual de Controle da Tuberculose – PECT/RS Centro Estadual de Vigilância em Saúde Hospital Sanatório Partenon - DUP – DGAE Junho 2022 – Disponível em: <https://www.cevs.rs.gov.br/upload/arquivos/202206/17125927-informe-rs-tb-2022.pdf>
31. SINAN, SINAN NET/RS - Proporção de Testagem para o HIV e de Coinfecção TB-HIV entre os Casos Novos de Tuberculose por Região de Saúde. RS, 2021. Disponível em: <http://www.portalsinan.saude.gov.br/>
32. SES, Rio Grande do Sul. Secretaria Estadual da Saúde. Plano Estadual de Saúde: 2020-2023/ Organização Grupo de Trabalho Planejamento, Monitoramento e Avaliação da Gestão - Porto

- Alegre: Secretaria da Saúde do Rio Grande do Sul, 2021. Disponível em:
<https://saude.rs.gov.br/upload/arquivos/202208/04114126-plano-sem-logo.pdf>
33. IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. 2021 - Disponível em:
<https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/rs/alvorada.html>
34. DEE, Departamento de Economia e Estatística e Secretaria de Planejamento, Governança e Gestão do Estado do Rio Grande do Sul. Disponível em:
<http://visualiza.dee.planejamento.rs.gov.br/idese/>
35. IDESE, Departamento de Economia e Estatística (DEE/SPGG) Índice de Desenvolvimento Socioeconômico (Idese) do Estado do Rio Grande do Sul – Secretaria de Planejamento, Governança e Gestão Atualização: 04/01/2022 – Disponível em: <https://dee.rs.gov.br/>
36. BRASIL, Panorama Epidemiológico da Coinfecção TB-HIV no Brasil Boletim Epidemiológico - Secretaria de Vigilância em Saúde - Ministério da Saúde 3 Volume 50, Nº 26 , Julho 2019b. Disponível em: https://prceu.usp.br/wp-content/uploads/2020/10/2019-Ministerio-da-Saude-boletim_tuberculose_HIV.pdf
37. O SUL, Alvorada é destaque no Rio Grande do Sul em programa de controle da Tuberculose - JORNAL O SUL - Publicação: 11 de outubro de 2022 | Por: Redação O Sul | 3 de outubro de 2022. Disponível em: <https://www.osul.com.br/alvorada-e-destaque-no-rio-grande-do-sul-em-programa-de-controle-da-tuberculose/>
38. LONG, Richard; Maziar Divangahi & Kevin Schwartzman (2022) Capítulo 2: Transmissão e

- patogênese da tuberculose - Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine, 6:sup1, 22-32. Disponível em: <https://www.tandfonline.com>
39. PAI, M; Behr MA, Dowdy D, Dheda K, Divangahi M, Boehme CC, Ginsberg A, Swaminathan S, Spigelman M, Getahun H, Menzies D, Raviglione M. Tuberculosis. Nature Reviews Disease Primers. 2016 Oct 27; 2:16076. doi: 10.1038/nrdp.2016.76. PMID: 27784885. Disponível em: <https://www.nature.com>
40. WHO, World Health Organization. Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing. Geneva, 2008. Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing. Geneva, 2009. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil.pdf
41. MÉNDEZ-SAMPERIO, P. Diagnosis of Tuberculosis in HIV Co-infected Individuals: Current Status, Challenges and Opportunities for the Future. The Foundation for the Scandinavian Journal of Immunology. 2017 Aug; 86 (2): 76-82. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/sji.12567>
42. UNOPS, The Global Plan to End TB 2023-2030. Geneva, Switzerland. Global Health Campus Chemin du Pommier 40 1218 Le Grand-Saconnex. Copyright © 2022 by the Stop TB Partnership. Disponível em: <https://omnibook.com/api/export/1.0/dc664b3a-14b4-4cc0-8042-ea8f27e902a6/-1/0/pdf>
43. SILVA, DR, Rabahi MF, Sant'Anna CC, Silva-Junior JLR, Capone D, Bombarda S, Miranda

- SS, Rocha JL, Dalcomo MMP, Rick MF, Santos AP, Dalcin PTR, Galvão TS, Mello FCQ. Consenso sobre o diagnóstico da tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia - Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2021; 47 (2) : e 20210054. Disponível em: <https://cdn.publisher.gn1.link/jornaldepneumologia.com.br/pdf/2021>
44. BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica – Brasília : Ministério da Saúde, 2011a. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil.pdf
45. MARCEL, A. Behr, Simon Grandjean Lapierre, Dennis Y. Kunitomo, Robyn S. Lee, Richard Long, Inna Sekirov, Hafid Soualhine & Christine Y. Turenne (2022) Chapter 3: Diagnosis of tuberculosis disease and drug-resistant tuberculosis, *Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine*, 6: sup 1, 33-48. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/24745332.2022.203563>
46. WHO, World Health Organization. Chest Radiography in Tuberculosis Detection: Summary of Current WHO Recommendations and Guidance on Programmatic Approaches. (2016). World Health Organization. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/252424>
47. BEHR, Marcel A., Simon Grandjean Lapierre, Dennis Y. Kunitomo, Robyn S. Lee, Richard Long, Inna Sekirov, Hafid Soualhine & Christine Y. Turenne (2022) Chapter 3: Diagnosis

- of tuberculosis disease and drug-resistant tuberculosis, *Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine*, 6:sup1, 33-48, DOI: 10.1080/24745332.2022.2035638. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/24745332.2022.2035638>
48. SULIS, G, Centis R, Sotgiu G, *et al.*. Recent developments in the diagnosis and management of tuberculosis. *NPJ Prim Care Respir Med* 2016; 26: 16078. doi: 10.1038/npjpcrm.2016.78 – Disponível em: <file:///C:/Users/Usuario/Downloads/npjpcrm201678.pdf>
49. STEINGART, KR, Ng V, Henry M et al. Sputum processing methods to improve the sensitivity of smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 664– 74. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17008175/>
50. DENG, Y, Duan YF, Gao SP, Wang JM. Comparison of LAMP, GeneXpert, Mycobacterial Culture, Smear Microscopy, TSPOT.TB, TBAg/PHA Ratio for Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis. *Curr Med Sci*. 2021 Oct; 41 (5): 1023-1028. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/8412392/pdf/11596_2021_Article_2404.pdf
51. BHALLA, M, Sidiq Z, Sharma PP, Singhal R, Myneedu VP, Sarin R. Performance of light-emitting diode fluorescence microscope for diagnosis of tuberculosis. *International Journal of Mycobacteriology*. 2013 Sep; 2 (3): 174-8. 2013.05.001. Epub 2013 Jun 19. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212553113000514?via%3>
52. WHO, World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2020*. Geneva: WHO; 2020.

Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131>

53. SINGHAL, R, Myneedu VP. Microscopy as a diagnostic tool in pulmonary tuberculosis. *Int J Mycobacteriol*. 2015 Mar;4 (1):1-6. doi: 10.1016/j.ijmyco.2014.12.006. Epub 2015 Feb 2. PMID: 26655191. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26655191/>
54. GILPIN C, Kim SJ, Lumb R, Rieder HL, Van Deun A; Working Group on Sputum Smear Microscopy. Critical appraisal of current recommendations and practices for tuberculosis sputum smear microscopy. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007 Sep;11(9):946-52. PMID: 17705970. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17705970/>
55. GILL, C. M, Dolan L, Piggott L. M, McLaughlin A.M - Novos desenvolvimentos no diagnóstico e tratamento da tuberculose. *Respire (Sheff)* 2022; 18 (1): 210149. Disponível em: <https://breathe.ersjournals.com/content/18/1/210149>
56. ASMAR, S, Drancourt M. Rapid culture-based diagnosis of pulmonary tuberculosis in developed and developing countries. *Front Microbiol* 2015; 6: 1184. doi:10.3389/fmicb.2015.01184. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26579092/>
57. HORNE, DJ, Royce SE, Gooze L, et al. Sputum monitoring during tuberculosis treatment for predicting outcome: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 387–394. doi:10.1016/S1473. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20510279/>
58. WHO, World Health Organization. (2015). *Implementing tuberculosis diagnostics: policy*

- framework. World Health Organization. Disponível em:
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/162712/9789241508612_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
59. BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA; Agência Nacional de Saúde Suplementar; Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos em Saúde (Brasil). Xpert® MTB/RIF no diagnóstico da tuberculose pulmonar / Xpert® MTB / RIF in the diagnosis of pulmonary tuberculosis BRATS: Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde ; 6 (16) set. 2011b. Disponível em:
https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/periodicos/brats_16.pdf
60. FIND, Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND), 2011. Frequently Asked Questions on Xpert MTB/RIF assay. Disponível em:
<https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2011/Xpert%20FAQs.pdf>
61. VAN RIE, A; Page-Shipp L, Scott L, Sanne I, Stevens W. Xpert ® MTB/RIF for point-of-care diagnosis of TB in high-HIV burden, resource-limited countries: hype or hope? Expert Rev Mol Diagn. 2010; 10 (7): 937-46. Disponível em
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20964612/>
62. BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Manual de Recomendações para o Diagnóstico Laboratorial de Tuberculose e Micobactérias não Tuberculosas de Interesse em Saúde Pública no Brasil. – Brasília : Ministério da Saúde, 2022b. 492 p. : il. Disponível em: file:///C:/Users/Usuario/Downloads/tuberculose_-_web.pdf

63. SILVA, Savyla Franciele Soares *et al*; Meningite tuberculosa: avaliação do desempenho do Xpert MTB/RIF Ultra para o diagnóstico *Research, Society and Development*, v. 11, n. 3, e50211326889, 2022 (CC BY 4.0) | ISSN 2525-3409 | DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i3.26889>. Disponível em: [file:///C:/Users/Usuario/Downloads/26889-Article-314208-1-10-20220305%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/Usuario/Downloads/26889-Article-314208-1-10-20220305%20(2).pdf)

5. ARTIGO

Title: Associação do valor do limiar do ciclo do teste Xpert MTB/RIF Ultra com os desfechos do tratamento da tuberculose

Autores: Márcia Silva Barbosa¹, Denise Rossato Silva^{1,2}.

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

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

RESUMO

Introdução: O teste Xpert MTB/RIF Ultra fornece o valor do limiar de ciclo (C_T , do inglês *cycle threshold*), que reflete o número de ciclos de PCR necessários para detectar MTB, com maiores valores de C_T refletindo menor carga bacilar. Vários estudos já mostraram que o C_T se correlaciona com a carga bacilar; no entanto, a questão importante de saber se o C_T prevê a resposta ao tratamento permanece sem resposta. Portanto, o objetivo deste estudo é avaliar a associação do valor do C_T do teste Xpert MTB/RIF Ultra com os resultados do tratamento da TB. **Métodos:** Estudo de coorte prospectivo. Pacientes com suspeita de TB foram convidados a participar. Foi realizada coleta de escarro para realização do teste Xpert MTB/RIF Ultra e o valor do C_T foi registrado. **Resultados:** Durante o período do estudo, 147 pacientes (102 curados e 45 não curados) foram incluídos na análise. A média do valor do C_T do teste Xpert MTB/RIF Ultra foi de $18,6 \pm 5,1$ nos pacientes curados e $18,8 \pm 4,8$ nos pacientes não-curados ($p=0,790$). Não houve nenhum paciente com resistência à rifampicina no grupo dos pacientes curados e 4 (9,8%) pacientes no grupo dos não-curados, uma

diferença estatisticamente significativa ($p=0,002$). **Conclusões:** Demonstramos ausência de associação entre os valores do C_T 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; *Mycobacterium tuberculosis*; teste molecular

ABSTRACT

Introduction: The Xpert MTB/RIF Ultra test provides the cycle threshold (C_T) value, which reflects the number of PCR cycles required to detect MTB, with higher C_T values reflecting lower bacillary load. Several studies have already shown that C_T Correlates with bacillary load; however, the important question of whether C_T predicts response to treatment remains unanswered. Therefore, the aim of this study is to evaluate the association of the C_T value of the Xpert MTB/RIF Ultra test with the results of TB treatment. **Methods:** Prospective cohort study. Patients with suspected TB were invited to participate. Sputum collection was performed to perform the Xpert MTB/RIF Ultra test and the C_T value was recorded. **Results:** During the study period, 147 patients (102 cured and 45 non-cured) were included in the analysis. The mean C_T value of the Xpert MTB/RIF Ultra test was 18.6 ± 5.1 in cured patients and 18.8 ± 4.8 in non-cured patients ($p=0.790$). There were no patients with rifampicin resistance in the cured patients group and 4 (9.8%) patients in the non-cured group, a statistically significant difference ($p=0.002$). **Conclusions:** We demonstrate no association between Xpert MTB/RIF Ultra C_T values and TB treatment outcomes. Future studies, with a larger sample size, may confirm or refute the results of this study.

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

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2010, a Organização Mundial da Saúde (OMS) endossou o uso do Xpert MTB/RIF em países com alta carga de tuberculose (TB), considerando-o uma tecnologia capaz de revolucionar o diagnóstico e tratamento da doença (1). 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 valor do limiar de ciclo (C_T , do inglês *cycle threshold*), que reflete o número de ciclos de PCR necessários para detectar MTB. Cada ciclo representa aproximadamente 50% menos material do que o anterior, proporcionando assim um resultado semi-quantitativo da carga bacilar, com maiores valores de C_T refletindo menor 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, o C_T do teste Xpert pode ser a única maneira de avaliar a carga bacilar (4–7). Além disso, o C_T pode ser utilizado para identificar os pacientes mais infecciosos e, assim, priorizar a avaliação dos contatos (5). Vários estudos já mostraram que o C_T se correlaciona com a carga bacilar (5–7); no entanto, a questão importante de saber se o C_T prevê a resposta ao tratamento permanece sem resposta. Portanto, o objetivo deste estudo é avaliar a associação do valor do C_T 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 28 de janeiro de 2019 (número 180688).

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, raça), tabagismo e abuso de álcool, sintomas, presença de comorbidades e resultado 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. Todos os pacientes compareceram às consultas regulares e aderiram ao tratamento. As radiografias de tórax (RXTs) foram classificadas como típicas de TB (presença de infiltrados nodulares, alveolares ou intersticiais afetando predominantemente as zonas acima das clavículas ou zonas superiores; a presença de cavitação afetando as zonas superiores ou o segmento apical da parte inferior lobo), ou compatível com TB (gânglios hilares aumentados, lesão pneumônica, atelectasia, lesão de massa, miliar), conforme diretrizes previamente descritas (10).

Os esfregaços de escarro foram corados pela técnica de coloração de Ziehl-Neelsen (ZN) para detecção de BAAR, e a cultura foi realizada pelo método de Ogawa-Kudoh. O teste Xpert MTB/RIF 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. O C_T também será gravado. A coleta de escarro e o Xpert MTB/RIF Ultra foram feitos antes do início do tratamento.

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 (C_T) tem associação com desfechos ruins do tratamento, como falha e óbito. Os dados foram apresentados como número de casos, média \pm desvio padrão (DP) ou mediana com intervalo interquartil (IQR). As comparações categóricas foram realizadas pelo teste

do qui-quadrado usando a correção de Yates se indicado ou pelo teste exato de Fisher. 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.

Para calcular o tamanho da amostra, consideramos uma diferença de 3,6 entre os valores de C_T de pacientes curados e os valores de C_T de pacientes não curados (falha e morte), conforme estudo prévio (11). Assim, considerando um erro alfa de 0,05, um erro beta de 0,20 e uma amplitude do intervalo de confiança de 0,10, seriam necessários pelo menos 38 pacientes por grupo (curados e não curados).

RESULTADOS

Durante o período do estudo, 147 pacientes (102 curados e 45 não curados) preencheram os critérios de inclusão e foram incluídos na análise. As características da população do estudo são apresentadas na Tabela 1. A média de idade foi de $41,3 \pm 16,9$ anos nos pacientes curados e $40,6 \pm 13,6$ nos pacientes não curados ($p=0,813$). Nenhum paciente tinha história de TB prévia. Todos os pacientes apresentaram baciloscopia e cultura positivas. Não houve diferença estatisticamente significativa na prevalência de HIV entre os não curados ($n=8$; 50%) e os curados ($n=9$; 34,6%) ($p=0,324$).

A média do valor do C_T do teste Xpert MTB/RIF Ultra foi de $18,6 \pm 5,1$ nos pacientes curados e $18,8 \pm 4,8$ nos pacientes não-curados ($p=0,790$). Não houve nenhum paciente com resistência à rifampicina no grupo dos pacientes curados e 4 (9,8%) pacientes no grupo dos não-curados, uma diferença estatisticamente significativa ($p=0,002$).

DISCUSSÃO

Nesse estudo de coorte, nós avaliamos o potencial do C_T do teste Xpert MTB/RIF Ultra como preditor do desfecho do tratamento da TB. Nós não encontramos diferença estatisticamente significativa entre os valores do C_T dos pacientes curados comparado com os pacientes não-curados. Entretanto, encontramos uma maior frequência de resistência à rifampicina no grupo de pacientes não-curados, em comparação com o grupo de pacientes curados. Este é o primeiro estudo a avaliar a associação do valor do C_T do Xpert MTB/RIF Ultra com os desfechos do tratamento.

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 (12–15). No entanto, a cultura é demorada em seus resultados - o tempo de retorno é de cerca de duas a oito semanas, e a baciloscopia de escarro foi substituída pelo Xpert MTB/RIF como teste de diagnóstico inicial. Nesse sentido, os valores do C_T do Xpert MTB/RIF usados são uma medida da carga micobacteriana do escarro (4–7). Estudo prévio (11) demonstrou que os valores do C_T do Xpert MTB/RIF estavam independentemente associados com ausência de cura (falência e óbito). No presente estudo não encontramos diferença nos valores de C_T comparando grupos de pacientes curados e não-curados. Uma maior prevalência de resistência à rifampicina foi encontrada no grupo de pacientes não-curados, como esperado.

Infecção pelo HIV foi mais frequente entre os pacientes com piores desfechos nesse estudo, embora tenha sido uma diferença não estatisticamente significativa. A TB continua sendo a principal causa de morte entre as pessoas com infecção pelo HIV, e o HIV está associado a um aumento significativo da probabilidade de mortalidade e a taxas de cura mais baixas. De fato, vários estudos encontraram uma menor taxa de sucesso no tratamento da TB entre pacientes coinfectados (16–19).

Também encontramos que os pacientes mais jovens eram mais frequentemente não curados em comparação com os mais velhos, embora essa diferença também não tenha alcançado

significância estatística. A idade como preditor de mortalidade pode variar de país para país. Em países de alta renda, o avanço da idade é um fator de risco para mortalidade entre pacientes com TB (20–22). Em países de baixa e média renda, como o Brasil, há maior mortalidade por TB em pacientes mais jovens (23–25). Kolappan *et al* (23) avaliaram 2.674 pacientes em um estudo de coorte retrospectivo no sul da Índia e descobriram que a idade mais jovem era um fator de risco para mortalidade por TB.

Diferentemente de estudos prévios (11), não incluímos pacientes com história prévia de TB nas análises. Isto porque o tratamento anterior para TB é um fator de risco conhecido para falha no tratamento e mortalidade (26–28), o que pode ser um fator de confusão no estudo. Em um estudo retrospectivo (26) realizado em um centro de referência no Irã, com 715 pacientes com TB registrados, os autores descobriram que uma história de TB prévia foi associada a um risco 6,8 vezes maior de mortalidade.

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 é o primeiro estudo a avaliar a associação dos valores de C_T do teste Xpert MTB/RIF Ultra com os desfechos de tratamento da TB.

Em conclusão, demonstramos ausência de associação entre os valores do C_T 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, Bulu H, et al. Correlation of Xpert MTB/RIF with measures to assess Mycobacterium tuberculosis bacillary burden in high HIV burden areas of Southern Africa. *Sci Rep* [Internet]. 2018;8(1):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-23066-2>

7. Hanrahan CF, Theron G, Bassett J, Dheda K, Scott L, Stevens W, et al. Xpert MTB/RIF as a measure of sputum bacillary burden: Variation by HIV status and immunosuppression. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(11):1426–34.
8. Saúde S de V em S| M da. Boletim Epidemiológico - Tuberculose 2020 [Internet]. 2020. Available from: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/marco/24/Boletim-tuberculose-2020-marcas--1-.pdf>
9. DR S, MFR, CC S, JLRD S-J, D C, S B, et al. Diagnosis of tuberculosis: a consensus statement from the Brazilian Thoracic Association. *J Bras Pneumol* [Internet]. 2021 [cited 2021 Aug 13];47(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34008763/>
10. American Thoracic Society. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2000 Apr [cited 2018 Sep 1];161(4):1376–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10764337>
11. 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>
12. 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.
13. 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.
14. 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.

15. 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.
16. World Health Organization. Global Tuberculosis Report. [Internet]. 2019. Available from: www.who.int.
17. Tweya H, Feldacker C, Phiri S, Ben-Smith A, Fenner L, Jahn A, et al. Comparison of Treatment Outcomes of New Smear-Positive Pulmonary Tuberculosis Patients by HIV and Antiretroviral Status in a TB/HIV Clinic, Malawi. [cited 2020 Jun 2]; Available from: www.plosone.org
18. Mabunda TE, Ramalivhana NJ, Dambisya YM. Mortality associated with tuberculosis/HIV co-infection among patients on TB treatment in the Limpopo province, South Africa. [cited 2020 Jun 2]; Available from: <http://dx.doi.org/10.4314/ahs.v14i4.12>
19. Ambadekar NN, Zodpey SP, Soni RN, Lanjewar SP. Treatment outcome and its attributes in TB-HIV co-infected patients registered under Revised National TB Control Program: A retrospective cohort analysis. *Public Health.* 2015 Jun 1;129(6):783–9.
20. Lee J, Woo Nam H, Ha Choi S, Soo Yoo S, Yup Lee S, Ick Cha S, et al. Comparison of Early and Late Tuberculosis Deaths in Korea. *J Korean Med Sci* [Internet]. 2017 [cited 2020 Jun 2];32:700–3. Available from: <https://doi.org/10.3346/>
21. Lefebvre N, Falzon D, Falzon CD. Risk factors for death among tuberculosis cases: analysis of European surveillance data. *Eur Respir J Eur Respir J.* 2008;31(6):1256–60.

22. Shuldiner J, Leventhal A, Chemtob D, Mor Z. Mortality of tuberculosis patients during treatment in Israel, 2000-2010. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014 Jul 1;18(7).
23. Kolappan C, Subramani R, Karunakaran K, Narayanan PR. Mortality of tuberculosis patients in Chennai, India. *Bull World Health Organ*. 2006;84(7):555–60.
24. Sarker M, Homayra F, Rawal LB, Kabir R, Aftab A, Bari R, et al. Urban-rural and sex differentials in tuberculosis mortality in Bangladesh: results from a population-based survey. *Trop Med Int Heal* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2020 Jun 2];24(1):109–15. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/tmi.13171>
25. Roth GA, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018 Nov 10;392(10159):1736–88.
26. Alavi-Naini R, Moghtaderi A, Metanat M, Mohammadi M, Zabetian M. Factors associated with mortality in tuberculosis patients. *J Res Med Sci*. 2013;18(1):52–5.
27. Osman M, Welte A, Dunbar R, Brown R, Hoddinott G, Hesselning AC, et al. Morbidity and mortality up to 5 years post tuberculosis treatment in South Africa: A pilot study. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2019;85:57–63. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.05.024>
28. El-Shabrawy M, El-Shafei DA. Evaluation of treatment failure outcome and its predictors among pulmonary tuberculosis patients in Sharkia Governorate, 2013–2014. *Egypt J Chest Dis Tuberc* [Internet]. 2017;66(1):145–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcdt.2015.11.002>

Tabela 1. Características dos pacientes do estudo.

| Características | Curados n=102 | Não curados n=45 | Valor de p |
|--|--------------------------|-----------------------------|-------------------|
| Características demográficas | | | |
| Idade, anos | 41,3 ± 16,9 | 40,6 ± 13,6 | 0,813 |
| Sexo masculino | 75 (73,5) | 34 (75,6) | 0,796 |
| Raça branca | 84 (82,4) | 33(73,3) | 0,211 |
| Tabagismo ativo | 28 (27,5) | 16 (35,6) | 0,323 |
| Abuso de álcool | 27 (26,5) | 13 (28,9) | 0,761 |
| Sintomas | | | |
| Tosse | 102 (100) | 45 (100) | - |
| Emagrecimento | 71 (69,6) | 27 (60,0) | 0,255 |
| Dispneia | 46 (45,1) | 19 (42,2) | 0,746 |
| Febre | 70 (68,6) | 25 (55,6) | 0,127 |
| Sudorese noturna | 64 (62,7) | 25 (55,6) | 0,411 |
| Hemoptise | 16 (15,7) | 5 (11,1) | 0,465 |
| HIV positivo | 9 (34,6) | 8 (50,0) | 0,324 |
| Diabetes | 5 (19,2) | 2 (12,5) | 0,570 |
| Padrões radiológicos | | | |
| Típico de TB | 82 (80,4) | 40 (88,9) | 0,206 |
| Compatível com TB | 17 (16,7) | 3 (6,7) | 0,103 |
| C_T Xpert MTB/RIF, média ± DP | 18,6 ± 5,1 | 18,8 ± 4,8 | 0,790 |
| Resistência à RIF | 0 (0) | 4 (9,8) | 0,002 |

*Dados apresentados como média ± DP, ou n (%). HIV: vírus da imunodeficiência humana; TB: tuberculose; MTB: Mycobacterium tuberculosis. RIF: rifampicina.

6. CONCLUSÃO

Nesse estudo de coorte, nós avaliamos o potencial do C_T do teste Xpert MTB/RIF Ultra como preditor do desfecho do tratamento da TB. Nós não encontramos diferença estatisticamente significativa entre os valores do C_T dos pacientes curados comparado com os pacientes não-curados. Entretanto, encontramos uma maior frequência de resistência à rifampicina no grupo de pacientes não-curados, em comparação com o grupo de pacientes curados. Este é o primeiro estudo a avaliar a associação do valor do C_T do Xpert MTB/RIF Ultra com os desfechos do tratamento.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesse estudo demonstramos ausência de associação entre os valores do C_T 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.

Anexo I. Formulário para Coleta de Dados

Nome: _____ Prontuário: _____

Idade: _____ Sexo: (1) Masculino (2) Feminino Telefone(s): _____

Cor: (1) Branca (2) Não-branca Anos de estudo: _____

Tabagismo: (1) Não-tabagista (2) Ex-tabagista (3) Tabagista ativo

Nº cigarros/nº anos que fumou/nº anos abstinência: ____/____/____

Sintomas: (1) tosse (2) produção de escarro (3) emagrecimento (4) sudorese noturna (5) dispneia
(6) dor torácica (7) febre (8) hemoptise Data de início dos sintomas: _____

TB prévia: (1) sim (2) não Abandono de tratamento prévio? (1) sim (2) não

Uso abusivo de álcool: (1) sim (2) não

Uso de drogas: (1) sim (2) não Qual? _____

Institucionalização (prisão, casa de repouso, abrigo) nos últimos 3 anos: (1) sim (2) não

Comorbidades: (1) sim (2) não Descrever: _____

Baciloscopia de escarro espontâneo: (1) positiva (2) negativa (3) não coletou

Cultura de escarro espontâneo: (1) *Mycobacterium tuberculosis* (2) *Mycobacterium sp* (3) negativa
(4) não coletou. Data da solicitação da cultura: _____

Teste de sensibilidade às drogas: (1) realizado (2) não realizado.

Resistência à: _____

RX de tórax: (1) normal (2) cavitação (3) infiltrados reticulo nodular difuso (4) consolidação (5)
alterações fibróticas (6) padrão miliar (7) outro. Descrever: _____

Xpert MTB/RIF: (1) detectado (2) não detectado. Resistência à rifampicina: (1) sim (2) não

Se detectado: (1) muito baixo (2) baixo (3) médio (4) alto Data do Xpert MTB/RIF: _____

Data de início do tratamento: _____

Desfecho do tratamento: () cura () falência () abandono () óbito