

Universidade de São Paulo
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Departamento de Clínica Médica – Programa de Pós-Graduação em
Mestrado Profissional em Medicina

Projeto de pesquisa para seleção no Programa de Pós-Graduação em
Mestrado Profissional em Medicina da Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto – FMRP

PAPEL DO XPERT MTB/RIF ULTRA[®] PARA O
DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE EXTRA-
PULMONAR EM UM HOSPITAL TERCIÁRIO DE SÃO
PAULO

Candidata: Ana Paula Freitas Bahia dos Santos

Orientador: Prof. Dr. Valdes Roberto Bollela

Pesquisadora envolvida: Cinara Silva Feliciano

RIBEIRÃO PRETO

2022

RESUMO

Introdução e contexto: A tuberculose extrapulmonar (TBEP) compreende aproximadamente 15-20% dos casos de tuberculose em todo o mundo, e seu diagnóstico é difícil por conta do seu caráter paucibacilar. Recentemente um teste rápido molecular (TRM), o Xpert MTB/RIF Ultra[®], foi disponibilizado para o diagnóstico rápido da TB pulmonar (TBP) e autorizado pelo Ministério da Saúde para avaliação de seu desempenho na TBEP. O Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (HCRP) usa esse teste para essa finalidade desde 2015. **Objetivo:** avaliar o papel do Xpert MTB/RIF Ultra[®] no diagnóstico de TBEP tendo como referência os resultados da cultura e desfecho clínico dos casos em que o teste foi positivo. **Método:** Trata-se de um estudo longitudinal, que será realizado por meio de análise de resultados dos exames e do prontuário de pacientes com suspeita de TBEP. Serão analisados os resultados do TRM e cultura automatizada (exame de referência) oriundas de pacientes com suspeita de TBEP nos seguintes sítios: sistema nervoso central, peritônio, pleura, ossos e trato genito urinário enviadas ao laboratório de micobactérias do HCRP durante o ano de 2022. Os prontuários médicos serão também analisados para avaliação da resposta terapêutica ao tratamento específico para TB, desfecho clínico e resultados de exames histopatológicos. O projeto será submetido ao Comissão de Ética em Pesquisa do HCRP.

INTRODUÇÃO/ JUSTIFICATIVA

A tuberculose extrapulmonar (TBEP) é a doença que acomete sítios fora do sistema respiratório, tais como pleura, sistema nervoso central, gânglios periféricos, pericárdio e sistema osteoarticular (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019). Compreende aproximadamente 15-20% dos casos de tuberculose (TB) em todo o mundo (CHRISTOPHER et al, 2021). Trata-se de condição clínica bastante heterogênea, com sintomas diversos a depender do órgão acometido, o que leva a dificuldade no diagnóstico. Adicionalmente, um outro motivo que também contribui para o atraso no diagnóstico e, conseqüentemente, o início da terapêutica correta é o caráter paucibacilar desse tipo de doença (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019 ; CHRISTOPHER et al, 2021).

Na última década, passou a ser disponibilizado no Brasil o teste diagnóstico Xpert MTB/RIF[®] (Cepheid, Sunnyvale, CA, USA). Trata-se de um teste rápido molecular (TRM) realizado em cartuchos que simultaneamente disponibiliza o diagnóstico de TB pela realização de reação em cadeia de polimerase (PCR) em tempo real e o perfil de sensibilidade à rifampicina (um dos principais fármacos do esquema terapêutico da doença) em um período de 2 horas. É um teste automatizado de fácil execução, que pode ser realizado diretamente a partir de amostras clínicas (STEINGART et al., 2013; WHO, 2021).

Recentemente, foi disponibilizado o teste Xpert MTB/RIF Ultra[®] (Xpert Ultra[®]) (Cepheid AB, Röntgenvägen, Solna, Sweden) com o objetivo de aumentar a sensibilidade de detecção do complexo *Mycobacterium tuberculosis* em espécimes paucibacilares (HOEL et al, 2020), devido a incorporação de dois diferentes alvos de amplificação (WHO, 2021). A recomendação do fabricante ressalta que o Xpert MTB/RIF Ultra[®] foi avaliado utilizando apenas amostras respiratórias (expectoração em estado natural ou em sedimentos concentrados preparados a partir de expectorações induzidas ou espontânea). Além disto, ressalta que o teste não foi realizado em amostras pediátricas (abaixo de 18 anos). Porém, na prática clínica este teste é muito utilizado para o diagnóstico de TB em amostras não respiratórias, sendo inclusive uma recomendação da Organização Mundial da Saúde para adultos e crianças, apesar de ainda não haver muitos estudos e evidências da acurácia do teste em outros espécimes (WHO, 2022). Foi autorizado pelo Ministério da Saúde do Brasil para uso na investigação da TBEP em diferentes centros. O Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (HCRP) foi um desses centros e, desde 2015, realiza o teste em amostras não respiratórias.

Kohli et al. (2021) avaliou o desempenho da primeira versão do Xpert MTB/RIF[®] (Xpert) e do Xpert Ultra[®] em amostras não respiratórias em casos suspeitos de TBEP. Concluiu-se que, em comparação com cultura, a sensibilidade para líquido permanecia em torno de 89,4% e especificidade de 91,2%. Em relação a linfonodo, a sensibilidade encontrada foi de 70% e especificidade de 100%. Por último, em relação a líquido pleural, a sensibilidade encontrada foi 75% e especificidade 87% (KOHLI et al, 2021).

Em estudo retrospectivo, Mekkaoui (2021), ressaltou que a sensibilidade do teste Xpert Ultra[®] para espécimes extrapulmonares com baciloscopia negativa foi alta (87,1%), ainda maior do que com amostras respiratórias com baciloscopia negativa (81,8%) (MEKKAOUI et al, 2021).

Em um outro estudo prospectivo de 2019, Wu X encontrou sensibilidade do Xpert Ultra[®], Xpert[®] e da cultura para 200 casos de TBEP de 52,5%, 34,0% e 21,5% respectivamente. Dos 200 pacientes com confirmação TBEP nesta casuística, 30 casos de positividade do Xpert Ultra[®] apresentaram cultura negativa, demonstrando o aumento de detecção de casos com o uso deste teste (WU et al, 2019).

Como o Xpert Ultra[®] possui maior sensibilidade em relação ao Xpert[®] (HOEL et al, 2020; WU et al, 2019), é possível a detecção de baixas cargas de DNA do *M. tuberculosis*, o que leva a um resultado denominado “traços”. No Brasil, esse resultado não é interpretado como positivo em amostras respiratórias de adultos imunocompetentes. No entanto, a Organização Mundial da Saúde (2021) recomenda que este resultado seja interpretado como positivo para crianças, pessoas vivendo com HIV/aids e em espécimes extrapulmonares (WHO, 2022). Não conhecemos estudos que analisaram o papel desse novo TRM no diagnóstico da TBEP no Brasil e tampouco analisando o resultado “traços”, que com frequência gera dúvidas na interpretação do teste na prática clínica.

O Xpert Ultra[®] parece ser promissor para melhorar a acurácia diagnóstica em TBEP. Entretanto, ainda há divergência entre a análise de dados em diferentes espécimes extrapulmonares (KOHLI et al, 2021; OPOTA et al, 2019), o que impacta no seu uso clínico para esta finalidade. Assim, é fundamental o delineamento de estudos que busquem compreender o papel clínico desse teste, com vistas a reduzir o tempo para confirmação diagnóstica e, conseqüentemente, do início correto de terapêutica, diminuindo a morbimortalidade desta doença.

A hipótese levantada a partir de observações ainda não confirmadas na prática é que o Xpert MTB/RIF Ultra[®] tem contribuído mais para o diagnóstico etiológico da TBEP

do que a cultura, que é reconhecida como o padrão ouro no diagnóstico da doença. Isto se deve tanto na maior capacidade de detecção (maior sensibilidade) do TRM quanto no diagnóstico mais rápido da TBEP, o que resultaria na instituição precoce do tratamento adequado.

OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL:

Avaliar o papel do Xpert MTB/RIF Ultra[®] no diagnóstico de tuberculose extrapulmonar de pacientes em seguimento clínico no Hospital das Clínicas da FMRP-USP.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Analisar o significado e frequência do resultado “Traços” nos casos suspeitos de TBEP, bem como comparar tais resultados com o crescimento do *M. tuberculosis* na cultura automatizada.
2. Elaborar guia para uso e interpretação de exames relevantes no diagnóstico da TBEP (sistema nervoso central, pleura, peritônio, ossos e trato gênito-urinário) no contexto hospitalar.

MATERIAIS / MÉTODOS

Tipo e local do estudo:

Trata-se de estudo longitudinal, que será realizado por meio de análise de resultados dos exames laboratoriais e de prontuários de pacientes com suspeita de TBEP atendidos no período de 01 de janeiro de 2022 a 31 de dezembro de 2022 no Hospital das Clínicas da FMRP-USP.

O estudo incluirá todas as amostras que foram enviadas ao laboratório de micobactérias do HCRP oriundas de pacientes com suspeita de TBEP isolada ou associada a TB pulmonar nos seguintes sítios: sistema nervoso central, cavidade peritoneal, espaço pleural, óssea e trato genito urinário submetidos ao TRM e à cultura automatizada (exame de referência). Adicionalmente, os prontuários médicos dos pacientes com resultados positivos desses testes serão revisados com vistas à obtenção de

dados sobre resposta terapêutica, desfecho clínico (cura, óbito ou definição de outro diagnóstico), exames de imagem e exames histopatológicos quando disponíveis. As amostras clínicas incluídas foram coletadas por ocasião da investigação diagnóstica rotineira, segundo indicação da equipe médica que acompanhou cada paciente.

Critérios de inclusão: pacientes em seguimento ambulatorial ou em regime de internação hospitalar no HCRP, adultos ou pediátricos, que tiveram pelo menos um amostra de material de líquido ou biópsia meníngea, líquido ascítico ou biópsia peritoneal, líquido pleural ou biópsia de pleura, curetagem ou biópsia óssea, urina ou biópsia renal/trato urinário testada com Xpert MTB/RIF Ultra[®] e submetida à cultura automatizada; com ou sem suspeita de acometimento pulmonar concomitante; com ou sem diagnóstico de HIV durante o ano de 2022.

Critérios de exclusão: serão excluídos pacientes que perderam o seguimento durante investigação clínica ou pelo período de tratamento proposto ou que não tenham resultado válido no TRM.

Elaboração de guia de interpretação de exames: será elaborado guia de exames relevantes no diagnóstico da TBEP (sistema nervoso central, pleura, peritônio, ossos e trato gênito-urinário) no contexto hospitalar, com realização de fluxogramas indicando como prosseguir investigação diagnóstica. Será realizada também caracterização e descrição de cada exame e como seus resultados auxiliariam em uma tomada de decisão médica para tratamento ou não do paciente em questão.

Planejamento da análise estatística dos dados: será realizada análise descritiva dos dados obtidos, avaliando-se os resultados “Detectado” ou “Traços” com os resultados de cultura automatizada, laudos de exames histopatológicos (padrão histopatológico típico, tal como reação inflamatória granulomatosa crônica e/ou com necrose caseosa e/ou presença de bacilos álcool-ácido resistentes), dados clínicos, radiológicos (Tomografia Computadorizada ou Ressonância Magnética), epidemiológicos e resposta ao tratamento específico para TB. Além disso, a concordância entre resultado do TRM e da cultura será avaliada por meio do coeficiente Kappa, de Cohen (COHEN, 1960).

Aspectos éticos: Este projeto será submetido ao Comitê de Ética e pesquisa do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto com solicitação de dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visto que somente serão avaliados dados secundários dos pacientes de maneira retrospectiva.

CRONOGRAMA DE EXECUÇÃO

Atividades	1º semestre	2º semestre	3º semestre	4º semestre
Revisão da literatura	■			
Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa	■			
Integralização dos créditos	■			
Avaliação dos dados laboratoriais	■			
Revisão dos prontuários médicos	■			
Análise dos dados			■	
Realização do Exame de Qualificação		■		
Relatório de atividades anuais		■		■
Discussão dos resultados e elaboração da dissertação			■	
Elaboração do artigo científico para publicação				■
Apresentação dos dados em eventos científicos		■		
Defesa pública do Mestrado				■

REFERÊNCIAS

CHILUKUTU, L.; MWANZA, W.; KERKHOFF, A. D.; SOMWE, P.; KAGUJJE, M.; MUYOYETA, M. Prevalence and interpretation of Xpert[®] Ultra trace results among presumptive TB patients. **Public Health Action**, França, v. 12, n. 1, p. 28-33, mar. 2022.

CHRISTOPHER, D. J.; COELHO, V.; EBBY, G. S.; SHANKAR, D.; GUPTA, R.; THANGAKUNAM, B. Incremental yield of Xpert[®] MTB/RIF Ultra over Xpert[®] MTB/RIF in the diagnosis of extrapulmonary TB. **Int J Tuberc Lung Dis**, França, v. 25, n. 11, p. 939-944, nov. 2021.

COHEN, J. A coefficient of agreement for nominal scales. **Educational and Psychological Measurement**, EUA, v. 20, p. 37-46, 1960.

HOEL, I. M.; SYRE, H.; SKARSTEIN, I.; MUSTAFA, T. Xpert MTB/RIF ultra for rapid diagnosis of extrapulmonary tuberculosis in a high-income low-tuberculosis prevalence setting. **Sci Rep**, Inglaterra, v. 10, n. 1, 13959, ago. 2020.

KOHLI, M.; SCHILLER, I.; DENDUKURI, N.; YAO, M.; DHEDA, K.; DENKINGER, C. M.; et al. Xpert MTB/RIF Ultra and Xpert MTB/RIF assays for extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. **Cochrane Database Syst Rev**, Inglaterra, v. 1, n. 1, CD012768, jan. 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE DO Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de Recomendacoes e Controle da tuberculose no Brasil**. 2^a ed. Brasília 2019. 363p.

MEKKAOUI, L.; HALLIN, M.; MOUCHET, F.; PAYEN, M. C.; MAILLART, E.; CLEVENBERGH, P.; et al. Performance of Xpert MTB/RIF Ultra for diagnosis of pulmonary and extra-pulmonary tuberculosis, one year of use in a multi-centric hospital laboratory in Brussels, Belgium. **PLoS One**, EUA, v. 16, n. 4, e0249734, abr. 2021.

OPOTA, O.; MAZZA-STALDER, J.; GREUB, G.; JATON, K. The rapid molecular test Xpert MTB/RIF ultra: towards improved tuberculosis diagnosis and rifampicin resistance detection. **Clin Microbiol Infect**, Inglaterra, v. 25, n. 11, p. 1370-1376, mar. 2019.

STEINGART, K. R.; SCHILLER, I.; HORNE, D. J.; PAI, M.; BOEHME, C. C.; DENDUKURI, N. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. **Cochrane Database Syst Ver**, Inglaterra, v. 2014, n. 1, CD009593, Jan 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update**. Geneva: 2021. 137p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents**. Geneva: 2022. 101 p.

WU, X.; TAN, G.; GAO, R.; YAO, L.; BI, D.; GUO, Y.; et al. Assessment of the Xpert MTB/RIF Ultra assay on rapid diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. **Int J Infect Dis**, Canadá, v. 81, p. 91-96, abr. 2019.