

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

ERONDI GOMES FERREIRA
ROSÂNGELA DA CONCEIÇÃO SILVA
SIMONE DA CONCEIÇÃO SILVA FERREIRA

**A IMPORTÂNCIA DO TESTE RÁPIDO MOLECULAR
GENEXPERT MTB/ RIF NO DIAGNÓSTICO DA
TUBERCULOSE**

RECIFE/ 2024

ERONDI GOMES FERREIRA
ROSÂNGELA DA CONCEIÇÃO SILVA
SIMONE DA CONCEIÇÃO SILVA FERREIRA

A IMPORTÂNCIA DO TESTE RÁPIDO MOLECULAR GENEXPERT MTB/ RIF NO DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Disciplina TCC do Curso de Bacharelado em
Farmácia do Centro Universitário Brasileiro -
UNIBRA, como parte dos requisitos para conclusão
do curso.

Orientador: Prof. Dr. Luiz da Silva Maia Neto

RECIFE

2024

Ficha catalográfica elaborada pela
bibliotecária: Laís Cardoso, CRB-4/PE-1753/P.

F383i Ferreira, Erondi Gomes.

A importância do teste rápido molecular *GeneXpert MTB/ RIF* no diagnóstico da tuberculose / Erondi Gomes Ferreira, Rosângela da Conceição Silva, Simone da Conceição Silva Ferreira. - Recife: Edição do Autor, 2024.

24 p. : il. color.

Orientador(a): Dr. Luiz da Silva Maia Neto.

Trabalho de Conclusão de Curso - Centro Universitário Brasileiro – Unibra. Bacharelado em Farmácia, 2024.

Inclui Bibliografia.

1. Tuberculose. 2. Teste rápido molecular. 3. *GeneXpert MTB/ RIF*. I. Silva, Rosângela da Conceição. II. Ferreira, Simone da Conceição Silva. III. Centro Universitário Brasileiro - Unibra. IV. Título.

CDU: 615

Dedicamos este trabalho aos nossos pais, que
são nossos maiores incentivadores e amamos
incondicionalmente.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, queremos agradecer a Deus, tão misericordioso, que permitiu realizarmos o curso de nossa escolha, pois foram tantos desafios de saúde, acadêmicos, mas com sua permissão, chegamos até o final desse ciclo.

Ao professor Luiz Maia, por ter sido nosso orientador com tanta maestria, atenção, cuidado e amizade.

Aos professores, pelas correções, atenção e ensinamentos que nos permitiram apresentar um melhor desempenho no nosso processo de formação profissional durante o curso.

Aos nossos colegas de curso, com quem convivemos intensamente durante toda a graduação, pelo companheirismo e pela troca de experiências que nos permitiram crescermos em todos os sentidos e muitos tornaram-se nossos amigos.

Agradecemos em especial ao Professor e amigo farmacêutico Osnir Viana, por estimular ao estudo constante, inclusive das inovações na nossa área de atuação, ao qual resultou nesse trabalho.

“O sucesso nasce do querer, da
determinação e persistência em
se chegar a um objetivo. Mesmo
não atingindo o alvo, quem busca e
vence obstáculos, no mínimo fará
coisas admiráveis”.

(José de Alencar)

RESUMO

O teste GeneXpert MTB/RIF surgiu da necessidade de um diagnóstico mais rápido e preciso para a identificação da bactéria *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), realizado por meio da coleta tradicional (escarro) e inovador (outros materiais biológicos). A bactéria MTB é o agente causador da tuberculose. Ela é conhecida por sua resistência e capacidade de sobreviver em condições antagônicas, até em meio de desinfetantes fracos e secos. Atua principalmente no sistema respiratório, infectando os pulmões, sendo uma ameaça para os seres humanos. O GeneXpert MTB/RIF é um teste molecular rápido utilizado para a detecção da doença tuberculose e resistência à Rifampicina (RIF), um dos principais medicamentos utilizado no tratamento da doença. Este teste é recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e foi incorporado em diversos sistemas de saúde na maioria dos países da América Latina. No Brasil, foi aprovado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC - SUS) em 2013. Esse projeto tem como objetivo principal apresentar os fundamentos e a importância do teste rápido molecular GeneXpert MTB/ RIF. A metodologia aplicada nesse trabalho, foi a partir de revisão de literatura com base em artigos científicos relevantes sobre o tema, disponíveis em sites, manuais, revistas como: Google acadêmico, PubMed, site da Organização Mundial de Saúde, ANVISA e Ministério da Saúde, Scientific Eletronic Library Online (SCIELO), Revista Nacional de Análise Clínicas (SBAC) e etc., entre os anos 2013 e 2024. O GeneXpert MTB/RIF revolucionou a velocidade de diagnóstico da tuberculose utilizando o princípio da reação em cadeia da polimerase, comparando com os testes usuais de Baciloscopia e Cultura de BK na detecção da *Mycobacterium tuberculosis*, mas ainda pode evoluir mais, associada a novas tecnologias de detecção de subtipos genéticos e integrado aos sistemas informatizados em saúde, além de análises em outras matrizes biológicas.

Palavras-chave: Tuberculose; Teste Rápido Molecular; GeneXpert MTB/ RIF.

ABSTRACT

The GeneXpert MTB/RIF test arose from the need for a faster and more accurate diagnosis for the identification of the bacterium *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), carried out through traditional (sputum) and innovative collection (other biological materials). MTB bacteria is the causative agent of tuberculosis. It is known for its resistance and ability to survive in hostile conditions, even in weak and dry disinfectants. It acts mainly on the respiratory system, infecting the lungs, posing a threat to humans. GeneXpert MTB/RIF is a rapid molecular test used to detect tuberculosis disease and resistance to Rifampicin (RIF), one of the main drugs used to treat the disease. This test is recommended by the World Health Organization (WHO) and has been incorporated into several health systems in most Latin American countries. In Brazil, it was approved by the National Commission for Technology Incorporation (CONITEC - SUS) in 2013. This project's main objective is to present the fundamentals and importance of the GeneXpert MTB/ RIF molecular rapid test. The methodology applied in this work was based on a literature review based on relevant scientific articles on the topic, available on websites, manuals, magazines such as: Google Scholar, PubMed, website of the World Health Organization, ANVISA and Ministry of Health, Scientific Electronic Library Online (SCIELO), National Journal of Clinical Analysis (SBAC) and etc., between the years 2013 and 2024. The GeneXpert MTB/RIF has revolutionized the speed of tuberculosis diagnosis using the polymerase chain reaction principle, compared to the usual Bacilloscopy and BK Culture tests in the detection of *Mycobacterium tuberculosis*, but it can still evolve further, associated with new technologies of detection of genetic subtypes and integrated into computerized health systems, in addition to offering new analyzes on other biological samples.

Keywords: Tuberculosis; Molecular Rapid Test; GeneXpert MTB/ RIF.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Parede celular da <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	14
Figura 2 - Gênero <i>Mycobacterium</i> evidenciada pelo método Ziehl-Neelsen.....	16
Figura 3 – Cultura para <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	17
Figura 4 - Processo de realização do teste GeneXpert MTB/ RIF.....	19
Figura 5 - Modelos do aparelho GeneXpert® MTB/ RIF	20
Figura 6 – Estrutura química da Rifampicina	22
Figura 6 - Etapas de delineamento da pesquisa.....	22
Figura 7 - Principais vantagens citadas nos artigos	30

LISTA DE QUADROS

Tabela 1 – Diferenças entre Baciloscopia/ Cultura x GeneXpert	21
Tabela 2 - Artigos escolhidos para os resultados e discussões	24

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT – Associação Brasileira de Normas Técnicas

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BK – Bacilo de Koch

CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (SUS)

MTB – *Mycobacterium tuberculosis*

NBR – Norma Brasileira

OMS- Organização Mundial da Saúde

PCR- Reação em cadeia da Polimerase

RDC – Resolução de Diretoria Colegiada

RBAC- Revista Brasileira de Análises Clínicas

RBDI - Revista Brasileira de Doenças infecciosas

RLAE- Revista Latino-Americano de Enfermagem

RIF – Rifampicina

SBAC - Revista Nacional de Análise Clínicas

SCIELO - Scientific Eletronic Library Online

TAAN - Testes de amplificação de ácidos nucleicos

TB - Tuberculose

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	12
2 OBJETIVOS.....	13
2.1 Objetivo geral.....	13
2.2 Objetivos específicos.....	13
3 REFERENCIAL TEÓRICO.....	14
3.1 <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	14
3.2 Doença:Tuberculose	15
3.3 Métodos Convencionais para o diagnóstico da MTB	15
3.3.1 Baciloscopia e Cultura	15
3.4 GeneXpert MTB / RIF	18
4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO.....	22
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	24
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	30
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31

1 INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa e transmissível, causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis* ou bacilo de Koch. A doença afeta principalmente os pulmões (forma pulmonar), embora possa atingir outros sistemas do corpo humano. Na forma extrapulmonar, afeta outros órgãos e ocorre mais frequentemente em pessoas com comprometimento imunológico (BRASIL, 2024).

A Tuberculose permanece sendo um desafio à saúde pública mundial. A emergência da pandemia de covid-19 culminou na reorganização de ações, serviços e sistemas de saúde em todo o mundo, o que, segundo a Organização Mundial da Saúde, reverteu anos de progresso no controle da TB. Estima-se que, em 2020, a TB tenha acometido cerca de 9,9 milhões de pessoas no mundo, sendo responsável por 1,3 milhão de óbitos entre pessoas sem a infecção pelo HIV. Até 2019, a doença era a primeira causa de óbito por um único agente infeccioso, tendo sido, desde 2020, ultrapassada pela covid-19 (WHO, 2021).

No Brasil, em 2021, foram notificados 68.271 casos novos de TB, o que equivale a um coeficiente de incidência de 32,0 casos por 100 mil habitantes. Em 2020, o Brasil, junto com outros 15 países, foi responsável por 93% da redução das notificações da TB no mundo. Essa variação negativa pode ser justificada pelos impactos causados pela pandemia de covid-19 nos serviços e sistemas de saúde (WHO, 2021). O número de óbitos registrados em 2020 foram de 4.543, o que corresponde a um coeficiente de mortalidade de 2,1 óbitos por 100 mil habitantes e segue a tendência dos últimos anos da série histórica de análise de óbitos por TB no país (BRASIL, 2022).

A *Mycobacterium tuberculosis*, tem um crescimento lento, com um tempo de duplicação de 12 a 24 horas sob condições ideais. Uma característica importante da MTB é a estrutura peculiar da parede celular, que fornece uma barreira impermeável excepcionalmente forte a compostos e medicamentos nocivos e que desempenha um papel fundamental na virulência. Graças aos avanços, foi demonstrado que as *Mycobactérias* possuem uma membrana externa, consistindo em uma bicamada lipídica assimétrica feita de ácidos graxos longos no folheto interno (ácidos micólicos) e de glicolipídios e componentes cerosos. A membrana externa e interna forma um espaço periplasmático, com a presença de uma fina

camada de peptidoglicano e por sua vez estão ligados aos ácidos micólicos (DELOGU, SALI, FADDA, 2013).

Em 2013, o teste molecular GeneXpert MTB/RIF, que é uma ferramenta para diagnóstico de tuberculose, foi implantado no Sistema Único de Saúde brasileiro. Este teste detecta a presença de material genético do complexo *Mycobacterium tuberculosis* e a resistência à Rifampicina em uma única reação, fornecendo resultados em até 2 horas. Muitos estudos apontam que este método é rápido, com boa sensibilidade e especificidade (LIMA et al., 2017).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Apresentar o teste molecular GeneXpert MTB/ RIF como uma técnica relevante no diagnóstico rápido da *Mycobacterium tuberculosis*;

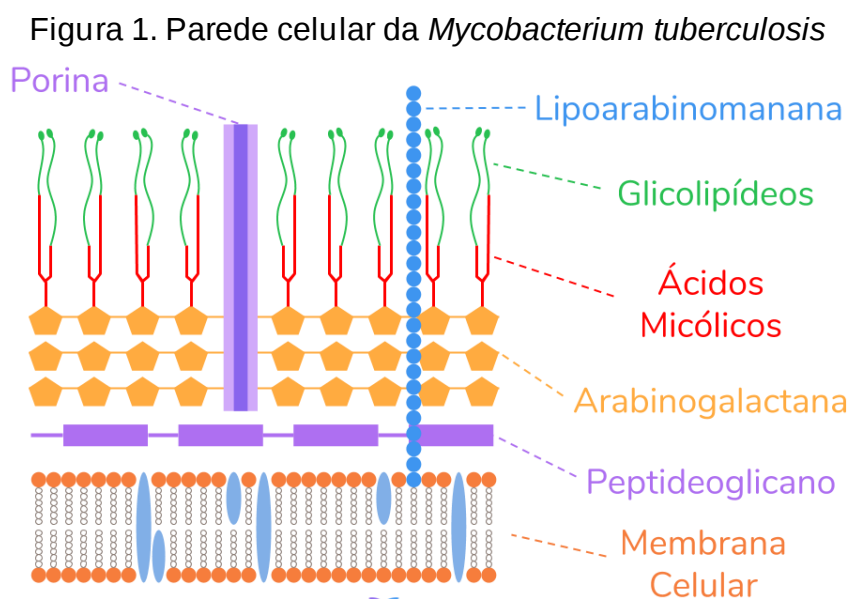
2.2 Objetivos específicos

- Discorrer à importância da utilização do teste rápido molecular GeneXpert MTB/ RIF na atualidade.
- Relatar as diferenças do método de baciloscopia, cultura de BK, para o teste rápido molecular GeneXpert MTB/ RIF.
- Mencionar as vantagens do teste rápido molecular GeneXpert MTB/ RIF.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 *Mycobacterium tuberculosis*.

A bactéria *Mycobacterium tuberculosis* é conhecida também como Bacilo de Koch que causa a tuberculose. A MTB é fina, podendo ser reta ou ligeiramente curva e mede 1 a 10 µm de comprimento por 0,2 a 0,6 µm de largura, imóvel, bacilo álcool-ácido resistente (BAAR), aeróbio, com parede celular rica em lipídios (ácidos micólicos e arabinogalactano) (figura 1), formando uma barreira hidrofóbica que confere resistência à dessecação, à descoloração por álcool e ácido e a diversos agentes químicos e antibióticos, o que lhe confere baixa permeabilidade, reduz a efetividade da maioria dos antibióticos e facilita sua sobrevivência nos macrófagos (ROSSMAN; MACGREGOR, 1995).



Fonte: <https://blog.jaleko.com.br/dia-mundial-da-tuberculose-saiba-tudo-sobre-a-bk-pulmonar/parede-celular-de-mycobacterium-tuberculosis/>, 2020.

Além destas características, uma peculiaridade importante é o agrupamento dos bacilos em forma de ramos alongados e tortuosos, conhecidos como cordas (ver figura 2). A observação de cordas na baciloscopia é uma indicação de que se trata de bactéria do complexo *Mycobacterium tuberculosis*. O BK apresenta um alto conteúdo lipídico em sua parede celular, responsável por importantes efeitos biológicos, como a indução da formação de granuloma (CAMPOS, 2006).

3.2. Tuberculose

A doença é transmitida por vias aéreas, pela fala, tosse ou espirro da pessoa com a doença ativa. Os sintomas são tosse por mais de três semanas, pode ter febre vespertina, sudorese noturna, emagrecimento e fadiga (SECRETARIA DE SAÚDE DO RECIFE, 2023).

A tuberculose por ser uma doença infecciosa e transmissível, afeta principalmente os pulmões, além de outros órgãos e/ou sistemas. A forma extrapulmonar, acomete muitas pessoas imunocomprometidas, principalmente as portadoras do vírus HIV. A forma pulmonar, além de ser mais frequente, é a principal responsável pela proliferação da *Mycobacterium tuberculosis*. Apesar de ser uma enfermidade antiga, a tuberculose continua sendo um importante problema de saúde pública. No mundo, a cada ano, cerca de 10 milhões de pessoas adoecem por tuberculose. A doença é responsável por mais de um milhão de óbitos anuais. No Brasil são notificados aproximadamente 80 mil casos novos e ocorrem cerca de 5,5 mil mortes em decorrência da tuberculose (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023).

A Tuberculose pode ser causada por qualquer uma das sete espécies que integram o complexo *Mycobacterium*(M): *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canetti*, *M. microti*, *M. pinnipedi* e *M. caprae*. Na saúde pública, a espécie mais atuante é a *M. tuberculosis*, conhecida também como bacilo de Koch (BK) (BRASIL, 2019).

3.3 Métodos Convencionais para diagnóstico da MTB

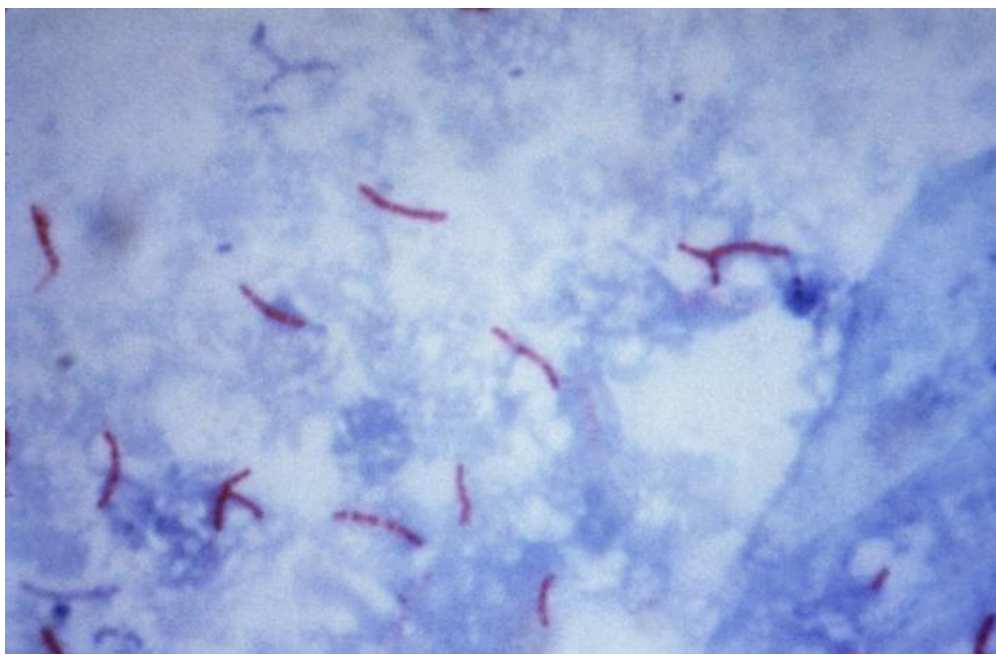
3.3.1. Baciloscopia e cultura

Os métodos de diagnósticos mais comuns que confirmam a identificação do bacilo de Koch, quando presentes, são a baciloscopia e a cultura microbiológica. A baciloscopia necessita de amostras com 5.000 a 10.000 bacilos/ mL para que o resultado seja considerado positivo, sendo assim, capaz de detectar aproximadamente em 60% dos casos do bacilo para a TB pulmonar. Um exame bacteriológico direto positivo não diferencia a espécie de bacilo álcool-ácido

resistente, nem permite diferenciar bacilos vivos de bacilos mortos. A cultura, mesmo tendo melhor sensibilidade, os resultados têm liberação demorada, entre 1 e 8 semanas (BENTO, 2011; GUERRA, 2008).

A Baciloscopia, acontece por meio do método de coloração Ziehl-Neelsen, apresentado por Franz Ziehl e aprimorado por Friedrich Neelsen no século XIX, é utilizado para a detecção dos bacilos álcool-ácido-resistentes (ver figura 2). A parede celular dessas bactérias devido a sua estrutura rica em lipídeos, tornando-as evidentes apenas quando submetidas a técnica de coloração especial, de forma que os Bacilos álcool - ácido resistentes aparecem na cor vermelha e as bactérias que não pertencem ao gênero *Mycobacterium*, aparecem com a cor azul. (SBPC/ML, 2023).

Figura 2. Gênero *Mycobacterium* demonstrada pelo método Ziehl-Neelsen



Fonte: <https://www.biomedicinapadiao.com.br/2010/12/micobacterias.html>, 2023.

A Cultura de escarro, é o método bastante utilizado, que permite a multiplicação e o isolamento de bacilos álcool-ácido resistentes, a partir da semeadura da amostra clínica, em meios de cultura específicos para micobactérias (Meio Lowenstein-Jensen, LJ). Existem ainda outros métodos manuais para identificação de Micobactérias, alguns baseados em fluorescência e outros pela presença de uma turvação não homogênea ou pequenos grânulos ou flocos no meio de cultura, conforme figura 3. ("SQ DASA", 2024).

Figura 3. Culturas para *Mycobacterium tuberculosis*



Fonte: Freitas, 2018.

As dificuldades para identificação da doença, instiga a buscar por novos métodos diagnósticos mais rápidos, sensíveis e específicos. Nesse contexto, surgiram os testes de amplificação de ácidos nucleicos (TAAN), dos quais o mais comumente usado é a reação em cadeia da polimerase. A sensibilidade e a especificidade desses testes têm sido bastante estudadas e o uso de testes moleculares para o diagnóstico da tuberculose e da tuberculose multidroga resistente vem aumentando cada vez mais (BENTO, 2011; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2013). O conhecimento da biologia molecular aumentou nos últimos anos e permitiu o avanço e a aplicação dessas técnicas. O teste rápido GeneXpert MTB/ RIF foi desenvolvido utilizando essa metodologia moderna para agilizar o diagnóstico dos microrganismos em pesquisa.

As técnicas laboratoriais convencionais (baciloscopia e cultura) estão longe de serem consideradas sensíveis e específicas ou adequadas para uma identificação rápida do *Mycobacterium tuberculosis*. O desenvolvimento de técnicas de amplificação do ácido nucléico, representou um avanço nas pesquisas relacionadas ao diagnóstico de várias doenças, incluindo a tuberculose. Métodos moleculares vêm sendo desenvolvidos para a identificação das micobactérias. De modo geral, essas metodologias oferecem diversas vantagens, quando comparados aos convencionais.

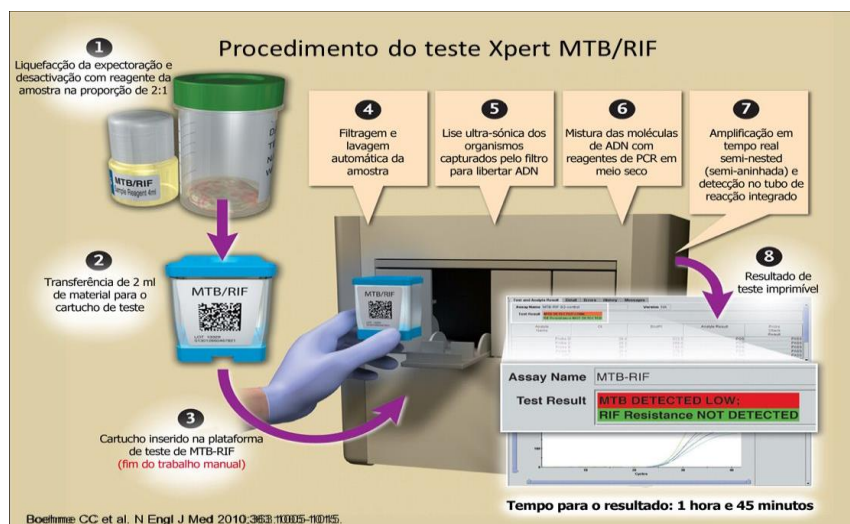
3.4. GeneXpert MTB/ RIF

Lançado em 2004, o teste rápido GeneXpert® MTB/ RIF, começou a ser utilizado nos laboratórios, por meio da empresa americana Cepheid Inc., a Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND), a Universidade de Medicina e Odontologia de Nova Jersey (UMDNJ), e o National Institutes of Health (NIH).

A Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), é o princípio utilizado no aparelho GeneXpert MTB/ RIF para acontecer a amplificação de ácido desoxirribonucleico (DNA) sem fazer uso de organismos vivos. Foi aplicado uma variação da PCR, para aumentar a sensibilidade e a especificidade do teste que tem como principal benefício, integrar e automatizar os processos de *extração, purificação, amplificação e detecção do DNA* (ver figura 4), por meio de um sistema de transferência de fluido integrado e fechado, para tanto, o método utiliza duas sondas para identificação de fragmentos específicos de DNA do complexo *M. tuberculosis* e quatro sondas para verificação de resistência dessa bactéria a Rifampicina, possui ainda, controle interno do desempenho do teste.

Esse mecanismo é capaz de diagnosticar a TB e detectar a resistência à Rifampicina (BRATS, 2011; PIATEKA, 2013; WEYER, 2013), em amostras que contenham pelo menos 16 UFC de MTB/ mL. Cada módulo é capaz de processar um paciente por vez e os cartuchos operam de forma independente uns dos outros e, portanto, as amostras não precisam ser processadas simultaneamente. O sistema utiliza cartucho Express MTB Ultra que já contém todos os elementos necessários para a reação, incluindo reagentes liofilizados, tampões líquidos e soluções de lavagem. O cartucho é utilizado uma vez, não é reutilizável, eliminando assim, o risco de contaminação cruzada entre amostras (CURSOS TELELAB, 2020).

Figura 4. Processo de realização do teste GeneXpert MTB/RIF



Fonte: BOEHME et al, 2010.

O volume mínimo para a realização do teste é de 1 mL e os tipos de amostras são: Forma pulmonar (Escarro, secreção traqueal, lavado brônquico, lavado broncoalveolar) e forma extrapulmonar (líquor, líquido pleural e ascítico, fragmento de tecidos, linfonodos, urina, lavado gástrico, secreções obtidas por punção aspirativa) (FLEURY, 2024).

Os resultados são lidos pelos sistemas GeneXpert MTB/ RIF a partir da emissão de sinais de fluorescência e são automaticamente gravados e podem ser impressos. Abaixo as possibilidades de diagnósticos.

NEGATIVO: MTB Não Detectado

***POSITIVO:** MTB Traços Detectado – RIF Resistência Indeterminado

Obs: Na situação acima, são **Positivos** para Parvovírus, HIV e nas crianças com menos de 10 anos de idade com suspeita de *TB extrapulmonar*, porém a sensibilidade a Rifampicina é indeterminada nesses casos. Entretanto, para a população geral, profissionais de saúde, pessoas privadas de liberdade, pessoas em situação de rua, indígenas e para contato direto com TB Resistente, *traços* é considerado, *inconclusivo*.

***POSITIVO:** MTB Detectado – RIF Resistência Não Detectado

***POSITIVO:** MTB Detectado – RIF Resistência Detectado

***POSITIVO:** MTB Detectado – RIF Resistência Indeterminado

O Ministério da Saúde (2021) recomenda o uso do teste rápido molecular GeneXpert MTB/ RIF para diagnósticos de casos novos de TB pulmonar e extrapulmonar, além de resistência a Rifampicina em casos de retratamento.

No mercado, existem vários modelos e marcas que produzem esses equipamentos (ver figura 5). Todas essas máquinas necessitam de, pelo menos, uma calibração anual que, atualmente, precisa ser realizada por um técnico treinado, munido de um aparelho de calibração especializado.

Os custos do equipamento, manutenção e treinamento de pessoal, são uma barreira para a implantação do GeneXpert® em vários países (BRATS, 2011; HILLEMANN, 2011). Dentre os custos de manutenção, destaca-se a aquisição dos cartuchos e os custos de logística para o transporte dos cartuchos até as máquinas (BRATS, 2011). No Brasil, os aparelhos GeneXpert® MTB/ RIF se tornaram disponíveis na rede pública de saúde em 2014, nos Estados de Amazonas, Pernambuco, Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul, São Paulo, além do Distrito Federal, após um investimento de 12,6 milhões de reais (BRASIL, 2014). Ou seja, os custos por amostra é bem superior ao da baciloscopia e da cultura confirmatória, no entanto, o GeneXpert® MTB/ RIF é mais rápido, sensível, específico, para o diagnóstico da TB.

Figura 5: Modelos do aparelho GeneXpert® MTB/ RIF



Fonte: Newslab 146, 2024

No quadro 1, as principais diferenças entre os métodos de Baciloscopia/ Cultura e o teste rápido molecular GeneXpert MTB/ RIF:

Quadro 1. Diferenças entre os métodos de Baciloscopia/ Cultura x GeneXpert MTB/ RIF

BACILOSCOPIA/ CULTURA	GENEXPERT MTB/ RIF
Liberação lenta do resultado	Liberação rápida do resultado
Baixa sensibilidade do teste	Alta sensibilidade do teste
Baixa especificidade do teste	Alta especificidade do teste
Amostra com 5.000 a 10.000 bacilos/ mL	Amostra com 16 bacilos/ mL
Baixo custo na realização do teste	Alto custo na realização do teste
Não necessita de fonte de energia estável	Necessita de fonte de energia estável
Utiliza um tipo de amostra biológica	Utiliza vários tipos de amostras biológicas
Moderado risco biológico no manuseio	Baixo risco biológico no manuseio

Fonte: Autores, 2024.

O teste rápido GeneXpert® MTB/RIF avalia de forma simultânea a presença da *Mycobacterium tuberculosis* e a resistência ao principal fármaco utilizado no combate dessa bactéria, que é a Rifampicina.

De acordo com o manual do produto, a região do material genético utilizada no teste GENEXPERT MTB/ RIF é a sequência específica de DNA que codifica a subunidade beta do RNA ribossômico (rRNA) da bactéria MTB, especificamente na posição 531 – 567 (CEPHEID, 2013).

Os agentes de 1ª linha para o combate da tuberculose são a Rifampicina, Isoniazida, a Pirazinamida e o Etambutol. Os fármacos variam nos seus mecanismos de ação: a Rifampicina (figura 6) inibe a síntese de RNA, a Isoniazida inibe a síntese de ácido micólico, a Pirazinamida atua no transporte pela membrana e na síntese de proteínas e o Etambutol impede a síntese da parede celular. A monoterapia não está recomendada devido ao risco aumentado de resistência aos fármacos. O tratamento com múltiplos fármacos demora vários meses e requer monitorização da expectoração. As infecções pulmonares com MAC são tratadas com macrólidos (Azitromicina), Aifampicina e Etambutol (Oiseth, 2022). As taxas de resistência aos fármacos constituem um dos pilares da avaliação dos programas de controle da tuberculose. A demora na obtenção dos resultados, consequência da metodologia convencional utilizada, faz com que haja a necessidade de avaliação de novos testes, mais rápidos e menos onerosos.

Figura 6. Estrutura química da Rifampicina

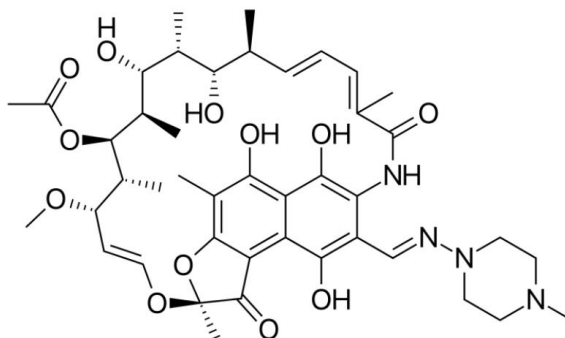
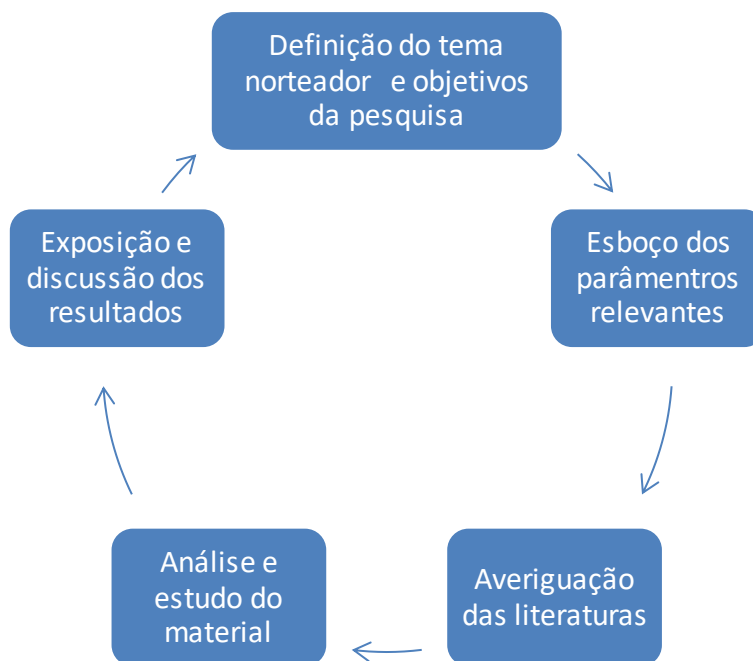


Imagem: "Skeletal fórmula of rifampin" por Vaccinationist. Licença: Public Domain, 2023.

4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa com o intuito de reunir diferentes referências acerca da temática, fazendo um rebuscamento histórico afim de ampliar o campo de visão acerca desse assunto. Para a concepção deste trabalho foram elaboradas estratégias (figura 6) para delinear cada passo da pesquisa, obedecendo o ciclo estabelecido a seguir:

Figura 7. Etapas do delineamento da pesquisa



Fonte: Autores, 2024.

Foram selecionados os artigos científicos de maior relevância sobre a temática abordada, disponíveis em livros, sites, manuais, revistas como: Scientific Eletronic Library Online (Scielo), PubMed, site da Anvisa e Ministério da Saúde, Google Acadêmico etc. Entre os anos de 2010 e 2024. Utilizando as seguintes palavras e expressões chaves: Tuberculose; Teste Rápido Molecular; GeneXpert MTB/ RIF. Sem restrições de idiomas, o estudo foi conduzido no primeiro semestre de 2024. Como critério de inclusão foram usados artigos que tinham como temática desde: A biologia da infecção por *Mycobacterium Tuberculosis* até o Impacto do teste rápido molecular GeneXpert MTB/ RIF na detecção da tuberculose.

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Após pesquisas e levantamentos de dados, selecionamos alguns artigos mais relevantes sobre o teste GeneXpert para MTB e MTB-RIF.

Quadro 2. Artigos escolhidos para os resultados e discussões

Título	Citação	Ano de Publicação	Objetivos	Resultados encontrados
Detecção de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> e resistência à rifampicina pelo ensaio GeneXpert® MTB/RIF entre casos presumíveis de tuberculose no Jimma University Medical Center, sudoeste da Etiópia.	ADMASSU, W. et al.	2022	Comparar a frequência global da resistência a <i>M. tuberculosis</i> e à Rifampicina na Etiópia.	Esse estudo sugere que a frequência global de resistência a <i>M. tuberculosis</i> e à Rifampicina foi relativamente baixa em comparação com relatórios anteriores na Etiópia. No entanto, melhores ferramentas e abordagens de diagnóstico ainda são vitais para travar o fardo da TB e da TB resistente aos medicamentos no país.
Diagnostic accuracy of xpert test in tuberculosis detection: A systematic review and meta-analysis. Journal of Global Infectious Diseases	DANG, A. et al.	2016	Conhecer a precisão Diagnóstica e a relação custo-benefício do ensaio GeneXpert MTB/Rif.	Os estudos incluídos apresentaram baixo risco de qualquer forma de viés, mostrando que os resultados são de alta validade científica e credibilidade. A análise quantitativa de 37 estudos incluídos mostra que o GeneXpert MTB/RIF é um teste de diagnóstico preciso para TB e detecção de resistência à Rifampicina apesar do seu custo mais alto.
Desempenho do GeneXpert MTB/RIF Ultra no Diagnóstico da Tuberculose em um Laboratório de Referência no Norte do Brasil (LACEN).	ARBUÉS, M.D M. D., ROSSETTI, M. L. R.	2023	Avaliar o desempenho do método GeneXpert MTB/RIF Ultra versus os Métodos convencionais (baciloscopia e cultura) no diagnóstico da TB.	A partir da cultura (padrão de referência), a Sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia do GeneXpert MTB/Rif Ultra foram de: Sensibilidade:100%, Especificidade:92%, VPP:74%, VPN:100% e Acurácia:93%, Baciloscopia: Sensibilidade:84%, Especificidade:95%,

				VPP:79%, VPN:96% e Acurácia:93%
Impacto do teste rápido molecular GeneXpert® MTB/RIF na detecção da tuberculose: tendências temporais e territórios vulneráveis.	BERRA, T. Z. et al	2021	Avaliar o impacto do teste rápido molecular GeneXpert® MTB/RIF na detecção da tuberculose; Analisar a tendência temporal do evento e identificar territórios vulneráveis em municípios brasileiros.	A tendência temporal da tuberculose apresentou decréscimo de 18,1%/ano e de 6,9%/ano em menores de 15 anos. O Distrito Norte apresentou decréscimo de 6,67%/ano e o Distrito Leste crescimento de 17,5%/ano, na incidência de tuberculose. A tuberculose resistente, após a implementação do teste rápido molecular, apresentou aumento na detecção de 0,6% por ano. Os Distritos Sul e Oeste apresentaram maior densidade de casos, com variação de 45 a 79 casos de tuberculose por quilômetro quadrado (km²).
Detecção molecular rápida de tuberculose e resistência à rifampicina.	BOEHME, CC. et al.	2010	Avaliamos o desempenho do GeneXpert MTB/RIF, teste molecular automatizado para Mycobacterium tuberculosis (MTB) e resistência à rifampicina (RIF), com processamento de amostras totalmente integrado em 1.730 pacientes com suspeita de tuberculose pulmonar sensível a medicamentos ou multirresistente.	Entre os pacientes com cultura positiva, um único teste direto de MTB/RIF identificou 551 de 561 pacientes com tuberculose com baciloscopia positiva (98,2%) e 124 de 171 com tuberculose com baciloscopia negativa (72,5%). O teste foi específico em 604 dos 609 pacientes sem tuberculose (99,2%). Entre os pacientes com tuberculose com baciloscopia negativa e cultura positiva, a adição de um segundo teste MTB/RIF aumentou a sensibilidade em 12,6 pontos percentuais e um terceiro em 5,1 pontos percentuais, para um total de 90,2%. Em comparação com testes fenotípicos de suscetibilidade a medicamentos, os testes MTB/RIF identificaram corretamente 200 de 205 pacientes (97,6%) com bactérias resistentes à rifampicina e 504 de 514 (98,1%) com bactérias sensíveis à Rifampicina. O sequenciamento resolveu os casos, exceto dois, em favor do ensaio MTB/RIF.

Desempenho diagnóstico do teste Xpert MTB/RIF em amostras de LBA de pacientes com suspeita clínica de tuberculose pulmonar: experiência na atenção terciária em uma área com alta carga de tuberculose.	BRITO, G. M. X. et al.	2021	Avaliar o desempenho diagnóstico do teste GeneXpert MTB/RIF, comparando-o com o da pesquisa de BAAR e da cultura, em amostras de LBA de pacientes com suspeita clínica de tuberculose pulmonar que apresentam baciloscopia de escarro negativa ou insuficiente de escarro.	Entre os 140 pacientes, resultados de todos os três exames microbiológicos estavam disponíveis para 73 (52,1%), dos quais 22 apresentaram cultura positiva, 17, pesquisa de BAAR positiva e 20 teste GeneXpert MTB/RIF positivo. A Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e precisão global da pesquisa de BAAR foi de 68,1%, 96,1%, 88,2%, 87,5% e 87,6%, respectivamente, contra 81,8%, 96,1%, 90,0%, 92,4% e 91,8%, respectivamente, do teste GeneXpert MTB/RIF. A concordância entre a pesquisa de BAAR e a cultura foi de 82,3% (kappa = 0,46; $p < 0,0001$), enquanto a concordância entre o teste GeneXpert MTB/RIF e a cultura foi de 91,8% (kappa = 0,8; $p < 0,0001$).
Teste rápido molecular GeneXpert MTB/RIF para diagnóstico da Tuberculose.	LIMA, T. M. DE et al.	2017	Analisar os resultados da utilização do método GeneXpert MTB/RIF para o diagnóstico laboratorial da TB.	Dos 49 artigos que relataram o uso de material clínico, 51,0% (N = 25) analisaram amostras provenientes de países considerados prioritários pela Organização Mundial da Saúde. Embora 63,2% (N = 31) dos artigos se reportem a amostras pulmonares, alguns estudos mostraram boa performance do método em amostras extrapulmonares. A sensibilidade do GeneXpert MTB/RIF nos estudos analisados variou entre 46,0% e 100,0%. As pesquisas revelaram bom desempenho do método molecular GeneXpert MTB/RIF para o diagnóstico da TB. A técnica é considerada simples, com baixos riscos biológicos, com custo equivalente ao de outras técnicas moleculares e pode ser realizada com treinamento mínimo.

Systematic Review on the Effectiveness of Detection of M. tuberculosis and Rifampin Resistance Using Xpert MTB/RIF.	JEONG, J.-Y.; LEE, S.-H.; JANG, S. A	2014	Para estimar a acurácia diagnóstica do GeneXpert MTB/ RIF para resistência à Rifampicina em diferentes regiões, foi realizada uma meta-análise.	Foram identificados 97 estudos envolvendo 26.037 amostras para diagnóstico de resistência à Rifampicina. A sensibilidade, especificidade e acurácia agrupadas do GeneXpert MTB/RIF para detecção de resistência à Rifampicina foram 93%, 98% e 99%, respectivamente. Para diferentes regiões, a sensibilidade agrupada foi de 94% e 92% a especificidade agrupada foi 98% em países de renda alta e média/baixa, respectivamente. A sensibilidade agrupada foi de 91% a especificidade agrupada foi 98% e o acurácia foram de 98% e 99% em países com alta carga de TB e países com prevalência média/baixa, respectivamente.
Avaliação do desempenho de diferentes amostras de secreções pulmonares (escarro e aspirado) nos exames laboratoriais (baciloscopia e teste rápido molecular da tuberculose (TRM-TB), em pacientes sintomáticos respiratórios, internados em hospital público de Belo Horizonte, Minas Gerais	SANGY, T. B. DE C et al.	2023	Foram analisadas as características do estudo diagnóstico de pacientes com tuberculose, para definir qual foi a acurácia da baciloscopia e do TRM-TB, nas amostras de escarro e aspirado, internados no HEM, no período entre 2018 a 2019, a fim de direcionar a melhor amostra e teste executado dentro da instituição.	A baciloscopia apresentou uma sensibilidade de 42% e especificidade de 99%, comparada com a cultura (padrão-ouro). O TRM-TB apresentou uma sensibilidade de 75% e especificidade de 98%, comparada com a cultura (padrão-ouro). O percentual de concordância entre a baciloscopia e o TRM-TB foi de 88%. A avaliação da positividade X material biológico, no grupo das amostras representativas, 12,86% de escarro e 15,21% de aspirado traqueal.

Efetividade do GeneXpert® no diagnóstico da tuberculose em pessoas que vivem com HIV/aids.	FARIA, M. G. B. F. et al.	2021	Identificar e sintetizar o conhecimento científico produzido a respeito da efetividade do teste GeneXpert no diagnóstico da tuberculose (TB) pulmonar em pessoas vivendo com HIV/aids.	A utilização do GeneXpert aumentou substancialmente a detecção de casos de TB entre a população coinfetada com HIV, com sensibilidade que variou de 68% a 100%, sendo superior à baciloscopia. A especificidade variou de 91,7% a 100%; o valor preditivo positivo, de 79,2% a 96,1%; e o valor preditivo negativo, de 84,6% a 99,3%, valores considerados semelhantes à baciloscopia pela maioria dos estudos. O teste também foi comparado com as diferentes formas de realização da cultura e outros testes moleculares, sendo considerado inferior apenas ao GeneXpert Ultra.
--	---------------------------	------	--	---

Fonte: Autores, 2024.

Segundo o Ministério da Saúde (2022), são notificados aproximadamente 70 mil casos novos e ocorrem cerca de 4,5 mil mortes em decorrência da Tuberculose. Ainda segundo o órgão federal, cada paciente com tuberculose pulmonar que não se trata pode infectar, em média, 10 a 15 pessoas por ano. Na capital pernambucana, de acordo com a Secretaria de saúde do Recife (2022), foram diagnosticados 1.962 novos casos da doença, dos quais 57,5% alcançaram a cura após o diagnóstico rápido.

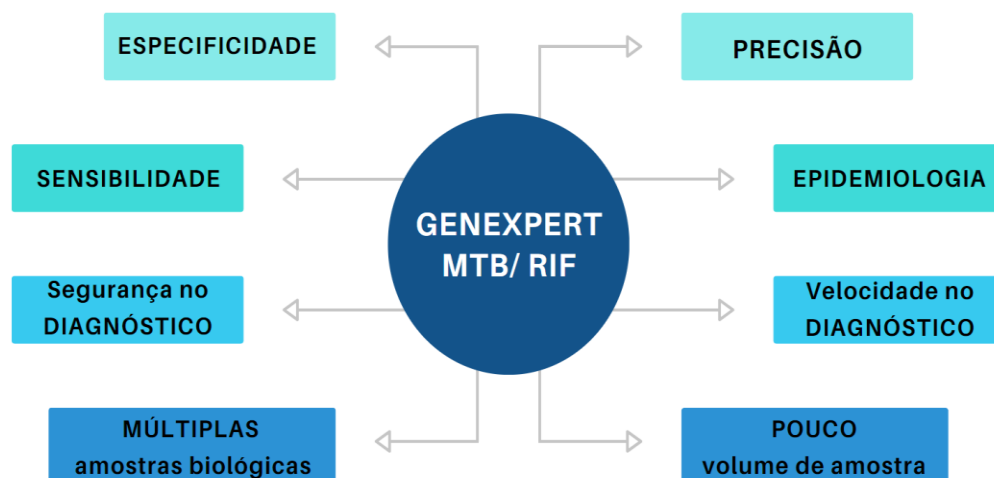
De acordo com Arbués, Rossetti (2023) e Brito, (2021) ao qual avaliaram o desempenho do método GeneXpert MTB/ RIF Ultra versus os métodos convencionais de Baciloscopia (com baixa sensibilidade) e Cultura (com demora para obtenção dos resultados), ambos em amostras de escarro. Neste estudo, o desempenho do GeneXpert MTB/RIF Ultra para o diagnóstico da TB foi excelente, quando comparado a cultura (padrão de referência), com sensibilidade, especificidade e acurácia de 100%, 92% e 93% respectivamente. Evidenciou ser uma ferramenta valiosa na detecção precoce da TB. Segundo, Faria, (2021), efetivou que a utilização desse teste aumentou substancialmente a detecção de casos de TB entre a população coinfectada com HIV, sendo superior a baciloscopia.

O estudo apresentado por Admassu, (2022), evidenciou que melhores ferramentas e abordagens no diagnóstico rápido, são vitais para tratar a TB e a TB resistente aos medicamentos em qualquer país. Seja qual for os locais onde o teste rápido molecular GeneXpert é realizado, consegue liberar com mais segurança, precisão, por ser mais específico e utilizar pouca amostra para execução.

Dang, (2016), enfatizou nesse artigo, após a análise quantitativa de 37 estudos, que a precisão diagnóstica e a relação custo-benefício do ensaio GeneXpert MTB/ RIF tem o custo mais alto, no entanto, tem a liberação mais rápida, gerando resultados significativos, inclusive com alta validade científica e credibilidade sobre essa técnica de diagnóstico rápido para TB e detecção de resistência à Rifampicina.

Por fim, a (figura 8), apresenta as principais vantagens citadas nos artigos sobre o teste rápido molecular GeneXpert MTB/ RIF, ao qual reforça a relevância desse exame na prática, como forma de diagnóstico rápido da Tuberculose na atualidade.

Figura 8. Principais vantagens da técnica GENEXPERT MTB/RIF



Fonte: Autores, 2024.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A detecção precoce e eficaz da tuberculose (TB) é fundamental para evitar complicações e reduzir a mortalidade relacionada à essa doença. O GeneXpert MTB/ RIF é um teste rápido molecular que detecta a *Mycobacterium tuberculosis* e avalia a resistência à Rifampicina (tratamento mais comum para a TB).

O uso desse teste molecular pode trazer benefícios ainda mais relevantes em áreas principalmente endêmicas de TB, onde a detecção prévia é necessária para evitar a proliferação bacteriana da MTB e reduzir a mortalidade relacionada à essa enfermidade, o que gera uma intervenção médica mais rápida e eficiente.

Além disso, a utilização do GeneXpert MTB/ RIF pode ajudar a reduzir a resistência bacteriana à Rifampicina, um importante tratamento para a TB. A detecção precoce da resistência bacteriana permite que os médicos ajustem o tratamento antes que a doença se espalhe e cause complicações graves.

A técnica de GeneXpert MTB/ RIF portanto, é mais eficiente para detecção de *Mycobacterium tuberculosis* e outras espécies desse gênero, propiciando obtenção de resultados, diagnósticos e intervenções terapêuticas mais rápidas, o que repercute também em uma maior qualidade no acompanhamento dos pacientes e em um maior controle epidemiológico da doença.

REFERÊNCIAS

ADMASSU, W. et al. **Detection of Mycobacterium tuberculosis and rifampicin resistance by Xpert® MTB/RIF assay among presumptive tuberculosis cases at Jimma University Medical Center, Southwest Ethiopia.** PLOS ONE, v. 17, n. 1, p. e0262929, 27 jan. 2022.

ARBUÉS, M. D.; ROSSETTI, M. L. R. **Desempenho do GeneXpert MTB/RIF Ultra no Diagnóstico da Tuberculose em um Laboratório de Referência no Norte do Brasil.** REVISTA CEREUS, v. 15, n. 2, p. 315–324, 9 jul. 2023.

BENTO, J. et al. **Métodos diagnósticos em tuberculose.** Acta. Med. Port., Lisboa, v. 24, n. 1, p. 145-154, 2011.

BERRA, T. Z. et al. **Impacto do teste rápido molecular GeneXpert® MTB/RIF na detecção da tuberculose: tendências temporais e territórios vulneráveis.** Revista Latino-Americana de Enfermagem, v. 29, p. e3441, 19 jul. 2021.

BOEHME, CC. et al. **Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance.** N Engl J Med. 2010 Sep 9;363(11):1005-15. doi: 10.1056/NEJMoa0907847. Epub 2010 Sep 1. PMID: 20825313; PMCID: PMC2947799.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual para o Controle da Tuberculose.** Brasília: Ministério da Saúde; 2019. 364 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil.** Brasília: Ministério da Saúde (2019).

BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de vigilância em saúde. Coordenação geral da epidemiologia em serviços. **Boletim epidemiológico/tuberculose.** Brasília: Ministério da Saúde, 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico de Tuberculose**. Número Especial. Brasília. (2022).

BRITO, G. M. X. DE et al. **Desempenho diagnóstico do teste Xpert MTB/RIF em amostras de LBA de pacientes com suspeita clínica de tuberculose pulmonar: experiência na atenção terciária em uma área com alta carga de tuberculose**. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 47, p. e20200581, 17 maio 2021.

CAMPOS, HS. **Etiopatologia da tuberculose e formas clínicas**. *Revista*. Rio de Janeiro, p. 29, 2006

Coloração de Ziehl Neelsen. Disponível em: <<https://www.studocu.com/pt-br/document/centro-universitario-estacio-da-bahia/microbiologia-e-imunologia/5-coloracao-de-ziehl-neelsen/47169442>>. Acesso em: 6 jun. 2024.

CURSOS TELELAB. **Diagnóstico Laboratorial da Tuberculose - TRM-TB - correção**. Disponível em: <<https://www.youtube.com/watch?v=G6RIP--kKkc>>. Acesso em: 6 jun. 2024.

DANG, A. et al. **Diagnostic accuracy of xpert test in tuberculosis detection: A systematic review and meta-analysis**. *Journal of Global Infectious Diseases*, v. 8, n. 1, p. 32, 2016.

SQ DASA. Disponível em: <<https://sq.dasa.com.br/sqdasas/app/documentos/ler/8780335>>. Acesso em: 6 jun. 2024.

DELOGU, G.; SALI, M.; FADDA, G. **The Biology of Mycobacterium Tuberculosis Infection**. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, v. 5, n. 1, 15 nov. 2013

Diagnóstico Laboratorial da Tuberculose TRM-TB. [s.l.: s.n.]. Disponível em: https://telelab.aids.gov.br/moodle/pluginfile.php/339754/mod_resource/content/3/Tuberculose%20manual%20modulo%201%20%281%29.pdf, 2021.

FARIA, M. G. B. F. DE et al. **Efetividade do GeneXpert® no diagnóstico da tuberculose em pessoas que vivem com HIV/aids**. Revista de Saúde Pública, v. 55, p. 89, 17 dez. 2021.

FERREIRA, AAA, Queiroz KCS, Torres KP, Ferreira MÂF, Accioly H, Alves MSCF. **Os fatores associados à tuberculose pulmonar e a baciloscopia: uma contribuição ao diagnóstico nos serviços de saúde pública**. Rev Bras Epidemiol. 2005;8(2):142-9.

FLEURY, M.S. **M. tuberculosis e resistência à rifampicina, teste rápido, Vários Materiais**. Manuais de exames. São Paulo, 2024.

FREITAS, D. K. **diagnóstico da tuberculose**. Disponível em: <https://www.drakeillafreitas.com.br/diagnostico-da-tuberculose-4/>, 2018.

GUERRA, R. L.; REGO, L.; CONDE, M. B. **Diagnóstico da tuberculose pulmonar em pacientes com baciloscopia direta de escarro negativa**. Pulmão. RJ., Rio de Janeiro, v. 17, n. 2-4, p. 87-90, 2008.

JEONG, J.-Y.; LEE, S.-H.; JANG, S. A **Systematic Review on the Effectiveness of Detection of M. tuberculosis and Rifampin Resistance Using Xpert MTB/RIF**. Annals of Clinical Microbiology, v. 17, n. 2, p. 42, 2014.

JÚNIOR, M. R. B.; BARROS; M. L. C. M. G. R. B. **Reação em cadeia polimerase (PCR): princípios e orientações sobre otimização**. 1. ed., Recife: Editora UFPE. p. 21-22, 2020.

JIANG J. et al. **Head-to-head comparison of the diagnostic accuracy of Xpert MTB/RIF and Xpert MTB/RIF Ultra for tuberculosis: a meta-analysis**. Infect Dis (Lond). v. 52, n. 11, p. 763-75, nov. 2020

KILFOIL, K. M. et al. **A High Burden Human Immunodeficiency Virus and Tuberculosis Resource Limited Setting, Gains from Including Xpert MTB/RIF in the Diagnostic Algorithm of Fluid Specimens Submitted for Exclusion of Lymphoma by Immunophenotypic Analysis**. PLOS ONE, v. 10, n. 8, p. e0134404, 17 ago. 2015.

KOHLI, M. et al. **Xpert® MTB/RIF assay for extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance**. Cochrane Database of Systematic Reviews, 27 ago. 2018.

LIMA, T. M. DE et al. **Teste rápido molecular GeneXpert MTB/RIF para diagnóstico da tuberculose**. Revista Pan-Amazônica de Saúde, v. 8, n. 2, p. 65–76, jun. 2017.

MELDAU, D. C. **Reação em Cadeia da Polimerase - Genética**. Disponível em: <<https://www.infoescola.com/genetica/reacao-em-cadeia-da-polimerase/>>.06/06/2024.

MIRANDA GK. **Avaliação de duas técnicas de reação em cadeia da polimerase na detecção do Mycobacterium tuberculosis em diferentes amostras biológicas** [dissertação]. Recife: Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ/CPqAM; 2015.

MONTEIRO, N. R. et al. **Diagnóstico da tuberculose em unidades prisionais do Oeste Paulista: Importância da cultura e avaliação da implantação do teste rápido molecular**. Colloquium Vitae. ISSN: 1984-6436, v. 10, n. 1, p. 35–40, 11 maio 2018.

OISETH, STANLEY. **Agentes Antimicobacterianos**. A Biblioteca de Conceitos Médicos da Lecturio, 2022.

OLIVEIRA, E. H. D. DE; PEREIRA, T. C. **A Reação em Cadeia da Polimerase (PCR)**. Genética na Escola, v. 14, n. 2, p. 88–97, 4 maio 2019.

OMS. Organização Mundial de Saúde. **Global tuberculosis report**. 2022

OMS. Organização Mundial de Saúde. **Relatório global sobre tuberculose 2018**. Genebra, Suíça 2018

PEREIRA G. R. et al. **Evaluation of XpertMTB/RIF Ultra performance for pulmonary tuberculosis (TB) diagnosis in a city with high TB incidence in Brazil**. Respir Med. feb. 2020.

PEREIRA, T. C. **Introdução às técnicas de PCR convencional, em tempo real e digital**. 1^a. ed. Ribeirão Preto: Editora da Sociedade Brasileira de Genética, 2018. v. 1. 232 p. CONCEITOS EM GENÉTICA. Genética na Escola| Vol. 14 | Nº 2 | 2019 Sociedade Brasileira de Genética, 97, Genética na Escola – ISSN: 1980-3540.

PINTO, M. F. T. et al. **Impacto orçamentário da incorporação do GeneXpert MTB/RIF para o diagnóstico da tuberculose pulmonar na perspectiva do Sistema Único de Saúde**, Brasil, 2013-2017. Cadernos de Saúde Pública, v. 33, n. 9, 9 out. 2017.

RIMAL R. et al. **Diagnostic performance of GeneXpert MTB/RIF in detecting MTB in smear-negative presumptive TB patients**. BMC Infect Dis. v. 22, n. 1, 1 abr. 2022.

SANGY, T. B. DE O. et al. **Avaliação do desempenho de diferentes amostras de secreções pulmonares (escarro e aspirado) nos exames laboratoriais (baciloscopia e teste rápido molecular da tuberculose (TRM-TB)), em pacientes sintomáticos respiratórios, internados em hospital público de Belo Horizonte, Minas Gerais**. Brazilian Journal of Health Review, v. 6, n. 5, p. 20398–20410, 12 set. 2023.

SIDSTEDT M. et al. **PCR inhibition in qPCR, dPCR and MPS-mechanisms and solutions**. Anal Bioanal Chem. v. 412, n. 9, p. 2009-23, apr. 2020.

SILVA S. F. S. et al. **Meningite tuberculosa: avaliação do desempenho do Xpert MTB/RIF Ultra para o diagnóstico**. Research, Society and Development. 2022.

SILVA, N. DOS S. et al. **Análise comparativa da técnica de baciloscopia no diagnóstico da tuberculose pulmonar frente ao GeneXpert em amostras de pacientes da cidade de Recife, Pernambuco**. Rev. bras. anal. clin, p. 65–69, 2019.

TEJO, R. I. S, et al. **Avaliação do desempenho do teste rápido molecular GeneXpert MTB/RIF em amostras de tuberculose extrapulmonar**. Rev. bras. doenç. Infec, v. 27, suplem. 1, out. 2023.

TREVISOL, M. et al. Acurácia do diagnóstico da tuberculose pelo teste rápido - Genexpert/MTB: Revisão Inegrativa. **Acta Elit Salutis**, v. 5, n. 1, 20 dez. 2021.

TUBERCULOSE. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/t/tuberculose>>. 20/03/2024.

TUBERCULOSE: Secretaria de Saúde do Recife chama atenção para o diagnóstico e tratamento da doença | Prefeitura do Recife. Disponível em: <<https://www2.recife.pe.gov.br/noticias/21/03/2023/tuberculose-secretaria-de-saude-do-recife-chama-atencao-para-o-diagnostico-e>>. Acesso em: 5 jun. 2024.