

Desempenho do GeneXpert MTB/RIF Ultra no Diagnóstico da Tuberculose em um Laboratório de Referência no Norte do Brasil

Performance of GeneXpert MTB/Rif Ultra in the Diagnosis of Tuberculosis in a Reference Laboratory in Northern Brazil

Mohanna Damasceno Arbués¹, Maria Lucia Rosa Rossetti².

RESUMO

A tuberculose (TB), doença causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, continua a ser um desafio para saúde pública. Seu diagnóstico continua sendo fundamental para o controle da doença. Este estudo avaliou o desempenho do geneXpert MTB/Rif ultra versus os métodos convencionais (baciloscopia e cultura) no diagnóstico da TB em um Laboratório Central de Saúde Pública (LACEN, Tocantins), região Norte do Brasil, sendo realizado um estudo retrospectivo, com resultados de 263 casos suspeitos de TB provenientes de pacientes atendidos entre janeiro a dezembro de 2020 no LACEN-TO. A partir da cultura (padrão de referência), a sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia do geneXpert MTB/Rif ultra foram de 100%, 92%, 74%, 100% e 93%, respectivamente contra 84%, 95%, 79%, 96% e 93% da baciloscopia. Quando avaliado seu desempenho referente as amostras com baciloscopia negativa a sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia do geneXpert MTB/Rif ultra foram de 100%, 96%, 48%, 100% e 96%. O geneXpert MTB/Rif ultra apresentou desempenho similar a cultura e maior sensibilidade que a baciloscopia, demonstrando ser uma ferramenta valiosa na detecção precoce da TB, inclusive em pacientes paucibacilares. Ainda, o alto VPN demonstrado, evidenciou que esta técnica pode ser útil na exclusão da doença em pacientes suspeitos.

Palavras-chave: Tuberculose. GeneXpert MTB/Rif Ultra. Desempenho. Diagnóstico.

ABSTRACT

Tuberculosis (TB), a disease caused by *Mycobacterium tuberculosis*, continues to be a public health challenge. Its diagnosis remains fundamental for the control of the disease. This study evaluated the performance of the geneXpert MTB/Rif ultra versus conventional methods (smear microscopy and culture) in the diagnosis of TB in a Central Public Health Laboratory (LACEN, Tocantins), in the North of Brazil. of 263 suspected cases of TB from patients treated between January and December 2020 at LACEN-TO. From the culture (reference standard), the sensitivity, specificity, PPV, NPV and accuracy of the geneXpert MTB/Rif ultra were 100%, 92%, 74%, 100% and 93%, respectively against 84%, 95%, 79%, 96% and 93% of bacilloscopy. When we evaluated its performance regarding the exception with negative bacilloscopy, the sensitivity, specificity, PPV, NPV and accuracy of the geneXpert MTB/Rif ultra were 100%, 96%, 48%, 100% and 96%. The geneXpert MTB/Rif ultra showed similar performance to culture and greater sensitivity than bacilloscopy, proving to be a valuable tool in the early detection of TB, including in paucibacillary patients. Furthermore, the high NPV demonstrated showed that this technique can be useful in excluding the disease in suspected patients.

Keywords: Tuberculosis. GeneXpert MTB/Rif Ultra. Performance. Diagnosis.

¹ Biomédica, microbiologista e esteta, mestre em Ciências da Saúde e doutoranda em Biologia Celular e Molecular Aplicada à Saúde pela Universidade Luterana do Brasil. ORCID: 0000-0002-2403-1747.

E-mail:

marbues2004@hotmail.com

² Farmacêutica, mestre e doutora em Ciências Biológicas (Bioquímica). Professora no Programa de mestrado e doutorado em Biologia Molecular e Celular Aplicada à Saúde pela Universidade Luterana do Brasil. ORCID: 0000-0002-9672-9394.

1. INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) continua a ser um grande desafio para a saúde pública (OMS, 2022). O impacto sanitário e social negativo nos últimos anos devido Covid-19, ocasionou algumas estagnações ou reversões de alguns progressos ocorridos anteriormente em boa parte dos países, como o Brasil, em relação ao controle da doença (OMS, 2022). O Brasil, em seu último boletim epidemiológico (2023), apresentou aumento no coeficiente de incidência da TB (36,3 por 100.000 habitantes), sendo que alguns estados como o Tocantins, apresentaram um aumento no número de notificações, demonstrando também que houve uma tendência de aumento da doença antes do estabelecimento da epidemia, porém devido a perda de seguimento epidemiológico devido o caos trazido pelo Covid-19, a situação não foi evidenciada previamente (BRASIL, 2023).

Visto isso, a implementação de novas técnicas de diagnóstico, bem como a avaliação de desempenho, torna-se ainda imprescindíveis para obtenção de pois resultados rápidos e fidedignos, possibilitando um tratamento precoce interrompendo assim a cadeia de transmissão da doença. colaborando com o controle da doença (BRASIL, 2022).

Desde 2010, por recomendação da Organização Mundial em Saúde (OMS), e o Ministério da Saúde (MS), Brasil, implantou um novo método de diagnóstico de TB, o geneXpert MTB/Rif (Cepheid, Sunnyvale, CA, EUA). Este método com estratégia molecular veio para contornar os problemas enfrentados com as técnicas utilizadas, como baciloscopia (baixa sensibilidade) e cultura (demora para obtenção dos resultados) (BRASIL, 2014). Esta técnica é baseada na detecção simultânea do DNA do complexo *Mycobacterium tuberculosis* e na resistência a rifampicina, um dos principais antibióticos utilizados no tratamento da doença. O resultado pode ser em até duas horas (BRASIL, 2014). Porém, esta metodologia apresentou sensibilidade limitada em pacientes com TB paucibacilar, TB extrapulmonar, pacientes pediátricos e portadores do vírus da imunodeficiência adquirida (HIV). Assim, uma nova geração da técnica foi lançada em 2017, versão “ultra” prometendo um aumento de sensibilidade da técnica e, portanto, minimizar os problemas da versão. Porém, ainda existem poucos estudos avaliando seu desempenho na população brasileira e, se realmente houve essa melhoria metodológica (OPOTA et. al, 2019).

O presente estudo foi realizado com o objetivo de avaliar o desempenho do geneXpert MTB/Rif ultra no Laboratório Central de Saúde Pública do Tocantins (LACEN-

TO), situado no Norte do Brasil, comparando-o com os métodos convencionais, cultura e baciloscopia, para o diagnóstico da TB.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Desenho do estudo e amostra

O LACEN-TO, situado em Palmas, capital do Tocantins, é um laboratório de referência estadual, público, com diferentes responsabilidades, tais como: treinamento, monitoramento, supervisão, avaliação e controle de qualidade da rede de laboratórios do estado. Sendo também responsável pela identificação de microrganismos e demais testes (sensibilidade a antimicrobianos) de culturas advindas de todo estado do Tocantins e demais estados circunvizinhos, assim como a realização concomitante do teste rápido molecular (geneXpert MTB/Rif ultra). Na figura 1 está descrito o desenho do estudo realizado.

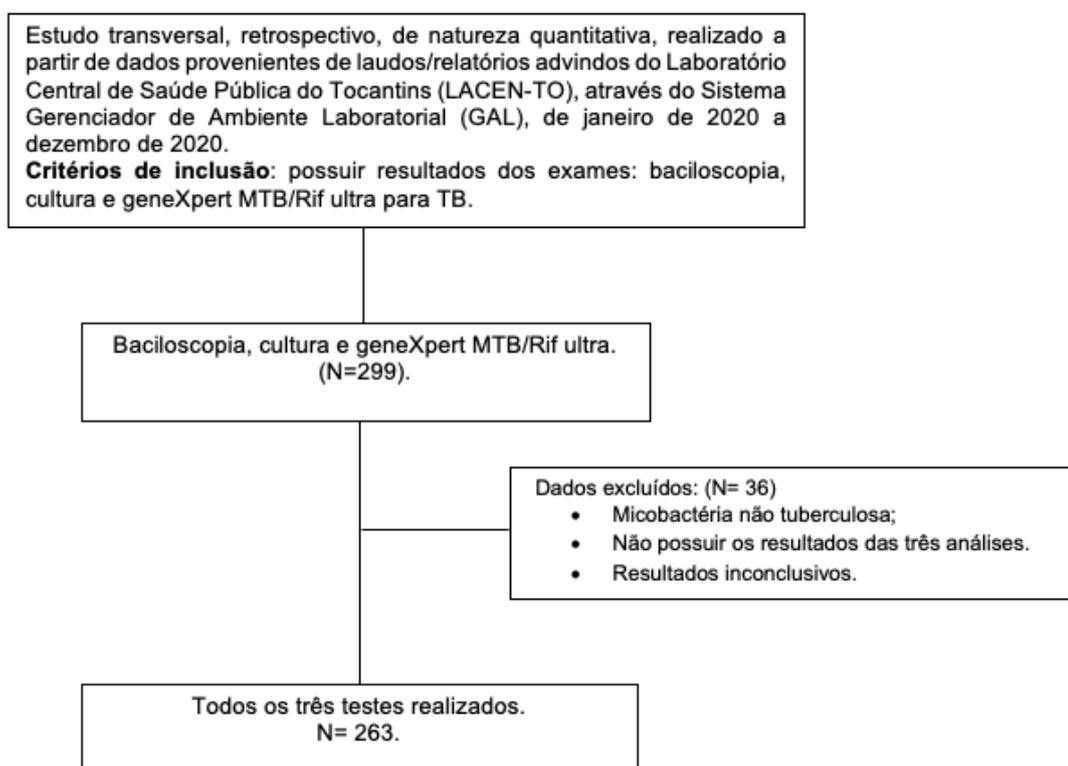


Figura 1. Fluxograma do desenho do estudo.

2.2 Baciloscopia (Coloração de Ziehl Neelsen)

As amostras suspeitas de TB recebidas no LACEN-TO foram observadas através de baciloscopia realizada após a coloração de Ziehl Neelsen (ZN), conforme preconizado pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2021; BRASIL, 2011).

2.3 Cultura

As amostras suspeitas de TB, quando adequado, foram previamente descontaminadas através do método de Petrof e em seguida inoculadas em meio apropriado, Lowenstein Jensen (LJ), logo em sequência incubadas em temperatura de 37°C por até oito semanas. Àquelas culturas que apresentaram positividade de crescimento sugestivo de *M. tuberculosis*, foram submetidas à baciloscopia e testes imunocromatográfico ou provas bioquímicas, para confirmação do microrganismo (BRASIL, 2021; BRASIL, 2011).

2.4 Teste de sensibilidade a antimicrobianos (TSA)

Os isolados avaliados como *M. tuberculosis* foram testados frente as drogas de primeira escolha (isoniazida, rifampicina, estreptomicina e etambutol), através do TSA baseado na técnica de proporção em meio LJ, preconizado pelo MS (BRASIL, 2011).

2.5 GeneXpert MTB/Rif

As análises moleculares foram conduzidas utilizando os insumos pertencentes ao ensaio Xpert® MTB/Rif ultra, conforme instruções do fabricante, após descontaminação da amostra em solução diluente específica (proporção 2:1, mistura de NaOH com isopropanol) (CEPHEID, 2016).

2.6 Análise estatística

Os dados obtidos nesse estudo foram inseridos e tabulados em planilhas do Microsoft Excel e analisados através do software SPSS® (versão 23.0, Chicago, IL Statistical Package for the Social Sciences). As comparações das performances analíticas entre o padrão-ouro (cultura) e os testes de baciloscopia e o geneXpert MTB/Rif ultra foram estimadas por sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e acurácia com seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%).

O coeficiente Kappa de Cohen (k) foi utilizado para mensurar a concordância entre os testes avaliados, sendo interpretado da seguinte forma: valores abaixo ou igual a 0: nenhuma concordância; 0,01-0,20: concordância leve; 0,21-0,40: concordância justa; 0,41-0,60: concordância moderada; 0,61-0,80: concordância substancial e; 0,81-1,0: concordância quase perfeita a perfeita.

2.7 Aspectos éticos

O presente estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Universidade Luterana do Brasil sob número de parecer 4.739.801 em 21 de maio de 2021.

3. RESULTADOS

Foram avaliados um total de 263 resultados de exames para TB. Dentre eles, 49 foram positivos para baciloscopia, 46 para cultura e 62 para o geneXpert MTB/Rif ultra. A resistência à rifampicina não foi detectada no geneXpert MTB/Rif ultra e no TSA.

Ao descrever o grupo como suspeito de TB, observa-se que era composto pelo predomínio do sexo masculino (57%) e faixa etária, de 21 a 40 anos de idade.

Ao comparar os resultados do geneXpert MTB/Rif ultra e cultura (Tabela 1), o geneXpert MTB/Rif ultra detectou *M. tuberculosis* em todas as 46 amostras que também foram culturas positivas, apresentando assim, uma sensibilidade de 100%. Porém, a especificidade foi de 92%, devido o geneXpert MTB/Rif ultra ter sido positivo em 16 amostras a mais que a cultura.

Entretanto, a sensibilidade e especificidade da baciloscopia quando comparada com a cultura foi de 84% e 95%, respectivamente, com VPP e VPN de 79% e 96%. A acurácia dos testes avaliados foi similar, assim como o coeficiente Kappa de Cohen quando comparados, sendo a concordância das análises de baciloscopia, tanto em relação a cultura quanto ao geneXpert MTB/Rif ultra, substancial e, entre o geneXpert MTB/Rif ultra e cultura, concordância perfeita a quase perfeita.

Tabela 1. Comparação dos parâmetros analíticos das técnicas de diagnóstico da TB.

		Cultura		K	Sensibilidade (%, 95%IC)	Especificidade (%, 95%IC)	VPP (%, 95%IC)	VPN (%, 95%IC)	Acurácia (%, 95%IC)
		Positiva n (%)	Negativa n (%)						
GeneXpert MTB/Rif ultra	Positivo n (%)	46 (100)	16 (7)	0,81	100, 92,3-100	92,6, 88,3-95,7	74,2, 61,5-84,5	100, 98,2-100	93,9, 90,3-96,5
	Negativo n (%)	0 (0)	201 (93)						
Baciloscopia	Positiva n (%)	38 (87)	10 (5)	0,78	84,4,70,5-93,5	95,4, 91,7-97,8	79,2, 65-89,5	96,7, 93,4-98,7	93,5, 89,9-96,2
	Negativa n (%)	07 (13)	208 (95)						
Baciloscopia		GeneXpert MTB/Rif ultra		0,80	93,7, 82,8-98,7	93, 88,7-96	75, 62,1-85,3	98,5, 95,7-99,7	93,2, 89,4-95,9
		Positivo n (%)	Negativo n (%)						
	Positiva n (%)	45 (75)	3 (1)						
	Negativa n (%)	15 (25)	200 (99)						

n (%): número de amostras (percentual de amostras); K: coeficiente Kappa de Cohen; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; % 95%IC: intervalo de confiança de 95%.

Como uma das grandes contribuições do geneXpert MTB/Rif ultra seria detectar mais casos que a baciloscopia, uma análise do desempenho do geneXpert MTB/Rif ultra

para amostras com baciloscopia negativa foi realizada (Tabela 2). Das 215/263 amostras, com baciloscopia negativa, 09 foram geneXpert MTB/Rif ultra positivo. Como a cultura foi negativa, a especificidade foi em torno de 96% (IC 92-98).

Tabela 2. Desempenho do geneXpert MTB/Rif ultra frente a baciloscopia negativa.

Resultados	Baciloscopia negativa			Sensibilidade (%, 95%IC)	Especificidade (%, 95%IC)	VPP (%, 95%IC)	VPN (%, 95%IC)	Acurácia (%, 95%IC)
	Cultura positiva	Cultura negativa	Total					
GeneXpert MTB/Rif ultra positivo	8	9	17					
GeneXpert MTB/Rif ultra negativo	0	198	198	100, 63-100	96, 92-98	48, 23-72	100, 98-100	96, 92-98
Total	8	207	215					

VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; % 95%IC: intervalo de confiança de 95%.

4. DISCUSSÃO

A versão ultra do geneXpert MTB/Rif veio para melhorar a versão anterior, em relação a detecção do *M. tuberculosis* e resistência a rifampicina e, ainda, suprir as dificuldades encontradas com as técnicas de diagnóstico laboratoriais já existentes.

Neste estudo foi analisado o desempenho do geneXpert MTB/Rif ultra no diagnóstico de TB em relação as técnicas mais empregadas, baciloscopia e cultura, no laboratório central de saúde pública, no estado do Tocantins, LACEN-TO. Ainda são poucos os estudos relacionados com esse assunto, principalmente nessa região, onde nos últimos anos tem sido constatado um aumento no número de casos da doença (BRASIL, 2023).

Quando comparados os resultados dos testes de diagnóstico para TB, houve uma positividade maior obtida com o geneXpert MTB/Rif ultra em relação as demais técnicas. O teste, além de detectar todos que foram positivos na cultura, também detectou *M. tuberculosis* em 16 amostras mais que a cultura e 15 amostras mais que a baciloscopia. Isso pode ter ocorrido devido a capacidade do geneXpert MTB/Rif ultra detectar DNA através da reação em cadeia da polimerase em tempo real (qPCR), com um limite de detecção de 16 UFC/mL de amostra. A versão anterior do teste detectava 131 UFC/mL (CHAKRAVORTY et al., 2017; MARLOWE et al., 2011). Isso também permite que o teste detecte bacilos inviáveis, que não serão positivos na cultura (DONOVAN et al., 2020). Em relação a baciloscopia, o número maior de detecção (15) já era esperado, uma vez que são na baciloscopia são necessários em torno de 5.000 a 10.000 bacilos/mL de amostra para sua positividade (CAULFIELD & WENGENACK, 2016). Porém, é importante considerar, a possibilidade de falsos positivos, uma vez que, o teste pode detectar

mínimas quantidades de DNA provenientes de fontes diversas, inclusive de amostras de pacientes com TB (OMS, 2017; VALLEJO et al., 2015).

Em relação ao perfil da amostra estudada, constatou-se uma representação muito similar ao descrito para a realidade brasileira, onde o sexo masculino e a faixa etária de 21 a 40 anos, foram os mais comprometidos com a suspeita doença, conforme o mais recente Boletim Epidemiológico da TB (BRASIL, 2022).

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. Em dois estudos, realizados na região centro-oeste e sul do Brasil, apresentaram resultados similares a este trabalho, sensibilidade também foi de 100% em ambos e a especificidade foi de 96%, e 93%, respectivamente (SILVA et al., 2020; PEREIRA et al., 2020). Já comparando com a meta-análise de Jiang et al. (2020) com 5.855 amostras, a sensibilidade foi superior (100 x 84%), porém a especificidade foi inferior (92 x 97%).

Quando a baciloscopia foi comparada à cultura, a sensibilidade e especificidade foram de 84% e 95%, respectivamente. Valores inferiores para o desempenho da baciloscopia já foram extensamente relatados e variam de 25 a 65% para sensibilidade (BRASIL, 2022; MUWONGE et al., 2014) e para especificidade em torno de 90% (BRASIL, 2022). Portanto, o uso apenas da baciloscopia como diagnóstico não é recomendado devido a possibilidade de resultados falsos-negativos, havendo a necessidade da complementação com a cultura (demorada) ou permutação da técnica para um diagnóstico fidedigno da TB (MUNIR et al., 2015).

Quando o geneXpert MTB/Rif ultra foi comparado com a baciloscopia, três amostras positivas na baciloscopia foram negativas para geneXpert MTB/Rif ultra. Nesse caso, poderia tratar-se de micobactérias não tuberculosas (MNTs) que não são detectadas no geneXpert MTB/Rif ultra. No entanto, como as MNTs também seriam identificadas na cultura, poderia ser considerado a possibilidade de inibição da técnica molecular por substâncias presentes no DNA extraído (SIDSTEDT et al., 2020; TANG et al., 2017; BODMER & STRÖHLE, 2012), lembrando que a cultura também pode ser negativa por problemas citados anteriormente.

Nesse estudo, o VPP do geneXpert MTB/Rif ultra foi de 74%, inferior ao encontrado na baciloscopia (79%). O VPN foi de 100% e da baciloscopia 96%. Em estudo de Pereira et al. (2020) no Brasil, o VPP e o VPN para o geneXpert MTB/Rif ultra apresentaram similaridade ao do presente estudo (69% e 100% respectivamente). O VPN

elevado do geneXpert MTB/Rif ultra mostrou a importância do teste para excluir a doença. Em contrapartida, seu VPP inferior alerta para a possibilidade de resultados falso positivos, devendo o resultado ser analisado juntamente com a avaliação clínica. Principalmente, em pacientes tratados que podem permanecer com geneXpert ultra positivo, devido a alta sensibilidade do teste, que pode detectar restos de DNA de *M. tuberculosis* conforme já comentado anteriormente (OPOTA et al., 2019; PATINO & FERREIRA, 2017; KAWAMURA, 2002).

Neste estudo verificou-se o bom desempenho do geneXpert MTB/Rif ultra em pacientes com baciloscopia negativa. A sensibilidade, foi superior (100% X 74%) a relatada em um estudo semelhante no Nepal em uma área de alta prevalência de TB (RIMAL et al., 2022). Apesar dessa diferença entre esses dois estudos, a inclusão de marcadores moleculares no geneXpert MTB/Rif ultra pode realmente ter aumentado a sensibilidade como proposto pelos fabricantes (CEPHEID, 2016). No entanto, esse aumento de sensibilidade pode ser também a causa da baixa da especificidade do teste como já discutido anteriormente.

Assim, o geneXpert MTB/Rif ultra apresenta-se como uma alternativa confiável para o diagnóstico da TB, pois além da elevada sensibilidade, é possível excluir a doença em pacientes suspeitos devido ao alto VPN do teste.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

No presente estudo os resultados demonstraram que o geneXpert MTB/Rif ultra tem excelente sensibilidade (100%) e boa especificidade (92%) em pacientes com suspeita de TB. Quando avaliado em relação a amostras com baciloscopia negativa, observou-se um elevado desempenho, o que faz com que seu uso na rotina pode melhorar substancialmente a detecção de TB, especialmente em pacientes paucibacilares.

Para concluir a performance do geneXpert MTB/Rif ultra foi similar ao da cultura e superior a baciloscopia, com a vantagem de resultados mais rápidos. Sua associação aos achados clínicos do paciente, possibilitam decisões terapêuticas assertivas, na contenção da progressão da doença e de sua disseminação, colaborando, portanto, no controle epidemiológico da TB.

REFERÊNCIAS

BODMER T.; STRÖHLE A. Diagnosing pulmonary tuberculosis with the Xpert MTB/RIF test. **J Vis Exp**. v. 6, p. 1-6, 9 apr. 2012.

BRASIL. Ministério da saúde. Rede brasileira de avaliação tecnologia e saúde. **Xpert® MTB/ RIF no diagnóstico da tuberculose pulmonar**. 2011.14 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico de Tuberculose**. 1 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2022. 52 p.

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. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Brasil Livre da Tuberculose: Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública: estratégias para 2021-2025**/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 68 p.

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, 2011. 284 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **O controle da tuberculose no Brasil: avanços, inovações e desafios**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.13 p.

CAULFIELD A. J.; WENGENACK N. L. Diagnosis of active tuberculosis disease: From microscopy to molecular techniques. **J Clin Tuberc Other Mycobact Dis**. v. 4, p. 33-43, 25 may. 2016.

CEPHEID. **GeneXpert: Xpert® MTB/Rif ultra**. Röntgenvägen: Cepheid Innovation. 2016

CHAKRAVORTY S. et al. New Xpert MTB/RIF Ultra: Improving Detection of *Mycobacterium tuberculosis* and Resistance to Rifampin in an Assay Suitable for Point-of-Care Testing. **mBio**. v. 8, n. 4, 29 aug. 2017.

DONOVAN, J. et al. Xpert MTB/RIF Ultra versus Xpert MTB/RIF for the diagnosis of tuberculous meningitis: a prospective, randomised, diagnostic accuracy study. **The Lancet Infectious Diseases**. v. 20, n. 3, p. 299-307, 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.

KAWAMURA T. Interpretação de um teste sob a visão epidemiológica. Eficiência de um

teste. **Arq Brasil Cardiol.** v. 79, n. 4, p. 437-41, 2002.

MARLOWE E. M. et al. Evaluation of the Cepheid Xpert MTB/RIF assay for direct detection of Mycobacterium tuberculosis complex in respiratory specimens. **J Clin Microbiol.** v. 49, n. 4, p. 1621-23, apr. 2011.

MUNIR M. et al. Comparison of Ziehl Neelsen microscopy with GeneXpert for detection of Mycobacterium tuberculosis. **IOSR-JDMS.** v. 14, n. 11, p. 56-60, 2015.

MUWONGE A. et al. A comparison of tools used for tuberculosis diagnosis in resource-limited settings: a case study at Mubende referral hospital, Uganda. **PLoS One.** v. 9, n. 6, 26 jun. 2014.

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

OMS. Organização Mundial de Saúde. **Meeting report of a technical expert consultation: non-inferiority analysis of Xpert MTB/RIF Ultra compared to Xpert MTB/RIF.** Geneva: World Health Organization; 2017. World Heal. Organ. (2017) 1–11. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254792/1/WHO-HTM-TB-2017.04-eng.pdf?ua=1>.

OPOTA O. et al. The rapid molecular test Xpert MTB/RIF ultra: towards improved tuberculosis diagnosis and rifampicin resistance detection. **Clin Microbiol Infect.** v. 25, n. 11, p. 1370-76, nov. 2019.

PATINO C. M.; FERREIRA J.C. Entendendo os testes diagnósticos: parte 2. **J Bras Pneumol.** v. 43, n. 6, p. 408, 2017.

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

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.

SAHRIN M. et al. Discordance in Xpert® MTB/RIF assay results among low bacterial load clinical specimens in Bangladesh. **Int J Tuberc Lung Dis.** v. 22, n. 9, p. 1056-62, 1 sep. 2018.

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

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.

TANG T. et al. Evaluation of GeneXpert MTB/RIF for detecting Mycobacterium tuberculosis in a hospital in China. **J Int Med Res.** v. 45, n. 2, p. 816-22, apr. 2017.

VALLEJO P. et al. Ensayo Xpert MTB/RIF en el diagnóstico de tuberculosis. **Rev. Chil. Enferm. Respir.** v. 2, p. 127-131, 31 jun. 2015.