

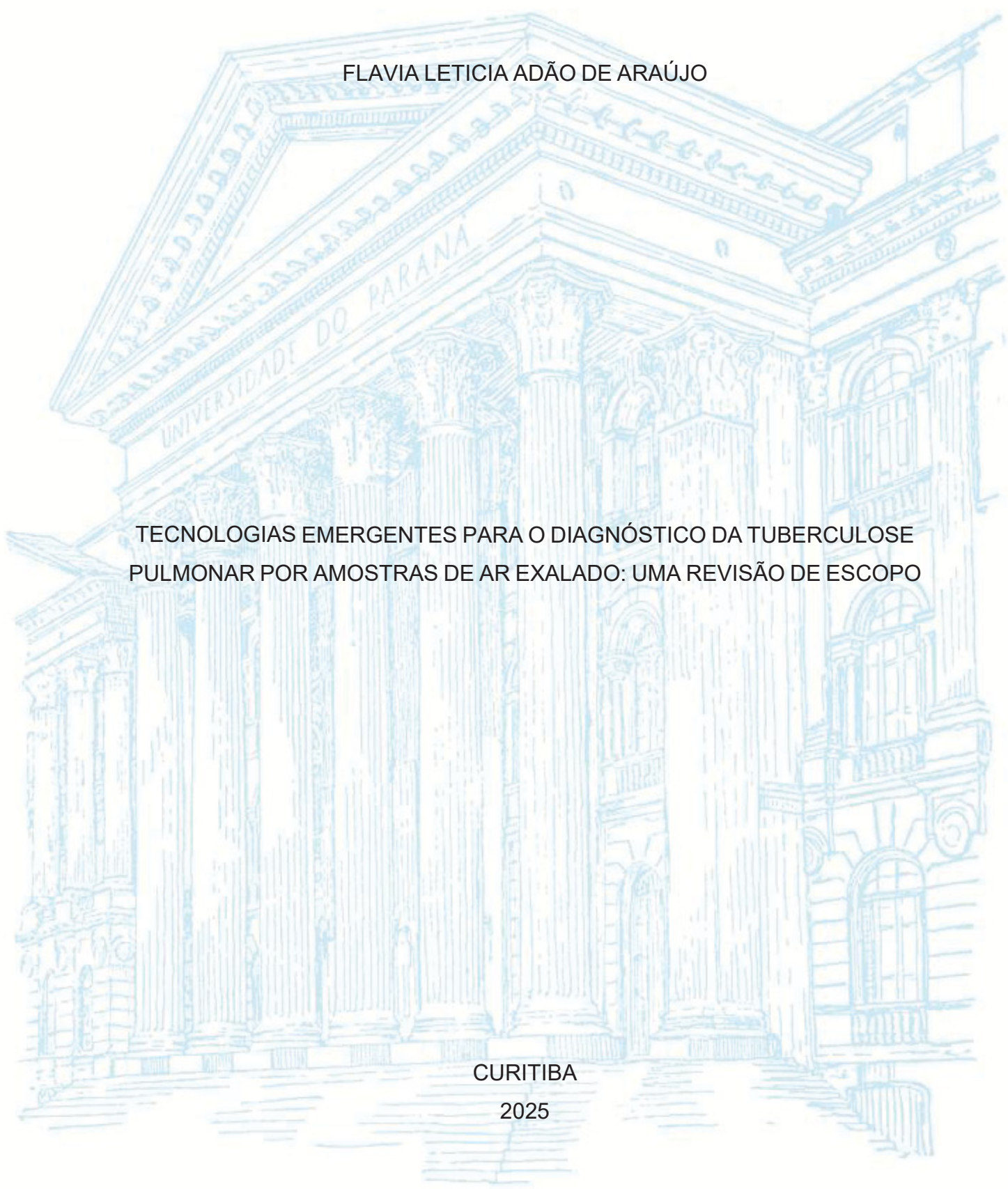
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

FLAVIA LETICIA ADÃO DE ARAÚJO

TECNOLOGIAS EMERGENTES PARA O DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE
PULMONAR POR AMOSTRAS DE AR EXALADO: UMA REVISÃO DE ESCOPO

CURITIBA

2025



FLAVIA LETICIA ADÃO DE ARAÚJO

TECNOLOGIAS EMERGENTES PARA O DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE
PULMONAR POR AMOSTRAS DE AR EXALADO: UMA REVISÃO DE ESCOPO

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Medicina Interna e Ciências da Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Sonia Mara Raboni

CURITIBA
2025

A658 Araújo, Flávia Leticia Adão de
Tecnologias emergentes para o diagnóstico da tuberculose
pulmonar por amostras de ar exalado: uma revisão de escopo
[recurso eletrônico] / Flávia Leticia Adão de Araújo. – Curitiba,
2026.

76 f. : il.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Paraná,
Setor de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em
Medicina Interna e Ciências da Saúde, 2026.

Orientadora: Profa. Dra. Sonia Mara Raboni.

1. Tuberculose. 2. Tuberculose Pulmonar. 3. Diagnóstico
Clínico. 4. Respiração. 5. Tecnologia Biomédica. 6. Revisão de
Escopo. I. Universidade Federal do Paraná. II. Raboni, Sonia
Mara. III. Título.

NLMC: WF 200



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA INTERNA E
CIÊNCIAS DA SAÚDE - 40001016012P1

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **FLÁVIA LETICIA ADÃO DE ARAÚJO**, intitulada: **TECNOLOGIAS EMERGENTES PARA O DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE PULMONAR POR AMOSTRAS DE AR EXALADO: UMA REVISÃO DE ESCOPO**, sob orientação da Profa. Dra. SONIA MARA RABONI, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestra está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

Curitiba, 16 de Setembro de 2025.

Assinatura Eletrônica

23/09/2025 14:28:52.0

SONIA MARA RABONI

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

16/10/2025 14:24:38.0

ERICA CHIMARA SILVA

Avaliador Externo (INSTITUTO ADOLFO LUTZ)

Assinatura Eletrônica

23/09/2025 11:15:03.0

BETINA MENDEZ ALCANTARA GABARDO

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Às mulheres que vieram antes de mim,
minhas antepassadas, que enfrentaram
batalhas, abriram caminhos e resistiram,
mesmo sem terem as oportunidades que
hoje me permitem sonhar, estudar e
escrever.

À minhas filhas,
inspiração diária e razão do meu esforço,
com o desejo profundo de que elas
possam ir ainda mais longe do que eu fui.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a **Deus**, por me sustentar nos momentos de incerteza e por me conceder a força necessária para concluir esta etapa.

Aos **meus pais**, por todo amor, incentivo e apoio incondicional ao longo da minha formação. Suas palavras e exemplos foram fundamentais para que eu acreditasse em mim mesma.

Ao **meu esposo Thiago**, por sua paciência, compreensão e parceria constante durante todo o processo.

À **minha orientadora, Prof.^a Sônia**, por sua escuta generosa, profissionalismo e respeito ao longo de toda a orientação. Sua confiança e disponibilidade foram essenciais para que esta dissertação se concretizasse.

Ao **Departamento de Farmácia do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Paraná**, na pessoa do **Prof. Roberto Pantarolo**, pela abertura, receptividade e parceria institucional que possibilitaram a realização deste estudo.

À **Fernanda S. Tonin**, do Departamento de Farmácia e Tecnologia Farmacêutica, Seção de Farmácia Social e Legal, Faculdade de Farmácia, Universidade de Granada, Espanha, pela dedicação ímpar, generosidade ao compartilhar seus conhecimentos e por todo o suporte acadêmico e técnico prestado na condução da revisão de escopo. Sua disponibilidade, acolhimento e clareza foram determinantes para que este trabalho se concretizasse, e serei eternamente grata por tudo que me ensinou.

Agradeço ainda aos **docentes e colegas do Programa de Pós-Graduação**, que contribuíram, direta ou indiretamente, para meu crescimento acadêmico e pessoal. Por fim, a todos e todas que, de alguma forma, fizeram parte deste percurso — meu sincero muito obrigada.

“I am among those who
think that science has great beauty.”

Marie Curie

RESUMO

A tuberculose pulmonar é a principal causa de morte por doenças infecciosas em todo o mundo, especialmente em contextos com acesso limitado a infraestrutura diagnóstica. Diante das dificuldades associadas à coleta de escarro e da necessidade de estratégias rápidas e não invasivas, diversas tecnologias têm sido desenvolvidas para detectar infecção por *Mycobacterium tuberculosis* por meio da análise do ar exalado. Esta dissertação apresenta uma revisão de escopo sistemática que mapeou as evidências disponíveis sobre tecnologias avançadas empregadas na identificação da tuberculose pulmonar com base em amostras respiratórias não invasivas, como o sopro alveolar, bioaerossóis e o condensado do ar exalado. Foram incluídos 19 estudos publicados entre 2010 e 2025, majoritariamente conduzidos em países com alta carga de tuberculose. As abordagens mais frequentes foram o uso de narizes eletrônicos, espectrometria de massas acoplada à cromatografia gasosa e imunossensores, frequentemente associadas a técnicas de aprendizado de máquina para reconhecimento de padrões em perfis moleculares e metabólicos. Os estudos analisados demonstraram variação relevante nos parâmetros de desempenho diagnóstico, com heterogeneidade metodológica quanto ao delineamento, padrões de referência e estratégias de validação. Embora parte das investigações atenda aos critérios mínimos estabelecidos no Perfil de Produto-Alvo da Organização Mundial da Saúde para testes de triagem, predominam avaliações conduzidas sob condições controladas, com validação externa limitada e inclusão restrita de populações prioritárias, como pessoas vivendo com HIV. Os achados indicam que as tecnologias baseadas em ar exalado constituem um campo em desenvolvimento, com potencial para aplicação complementar na triagem da tuberculose. Contudo, sua consolidação dependerá da padronização pré-analítica, da harmonização de métricas de desempenho e da realização de estudos multicêntricos em contextos clínicos reais.

Palavras-Chaves: tuberculose pulmonar; diagnóstico não invasivo; ar exalado; tecnologias emergentes; Perfil de Produto-Alvo; revisão de escopo.

ABSTRACT

Pulmonary tuberculosis is the leading cause of death from infectious diseases worldwide, particularly in settings with limited access to diagnostic infrastructure. Given the challenges associated with sputum collection and the need for rapid and non-invasive diagnostic strategies, several technologies have been investigated for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection through the analysis of exhaled breath. This dissertation presents a systematic scoping review that mapped the available evidence on advanced technologies applied to the diagnosis of pulmonary tuberculosis using non-invasive respiratory samples, including alveolar breath, bioaerosols, and exhaled breath condensate. Nineteen studies published between 2010 and 2025 were included, most conducted in high tuberculosis burden countries. The main analytical approaches comprised electronic noses, gas chromatography–mass spectrometry, and immunosensors, frequently combined with machine learning techniques for pattern recognition in molecular and metabolic profiles. The included studies showed variation in diagnostic performance, with substantial methodological heterogeneity regarding study design, reference standards, and validation strategies. Although some investigations met the minimum criteria established in the World Health Organization Target Product Profiles for triage tests, most were conducted under controlled conditions, with limited external validation and restricted inclusion of priority populations, such as people living with HIV. The findings indicate that exhaled breath–based technologies represent a field under development with potential for complementary use in tuberculosis screening; however, their consolidation will require pre-analytical standardization, harmonization of performance metrics, and multicenter studies conducted in real-world clinical settings.

Keywords: Pulmonary tuberculosis; non-invasive diagnosis; exhaled breath; emerging technologies; Target Product Profiles; scoping review.

LISTA DE SIGLAS

ANN	<i>Artificial Neural Network</i> (Rede Neural Artificial)
AUC	<i>Area Under the Curve</i> (Área sob a Curva)
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i> (Ácido Desoxirribonucleico)
EBC	<i>Exhaled Breath Condensate</i> (Condensado de Ar Exalado)
e-nose	<i>Electronic Nose</i> (Nariz Eletrônico)
FP	Falsos Positivos
FN	Falsos Negativos
GC	<i>Gas Chromatography</i> (Cromatografia Gasosa)
GC–MS	<i>Gas Chromatography–Mass Spectrometry</i> (Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas)
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IC	Intervalo de Confiança
IMS	<i>Ion Mobility Spectrometry</i> (Espectrometria de Mobilidade Iônica)
JB1	Joanna Briggs Institute
k-NN	<i>k-Nearest Neighbors</i>
LAMP	<i>Loop-Mediated Isothermal Amplification</i> (Amplificação Isotérmica Mediada por Loop)
LC–MS/MS	<i>Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry</i> (Cromatografia Líquida com Espectrometria de Massas em Tandem)
LPA	<i>Line Probe Assay</i> (Ensaio por Sonda Linear)
ML	<i>Machine Learning</i> (Aprendizado de Máquina)
MS	<i>Mass Spectrometry</i> (Espectrometria de Massas)
MTBDRplus	<i>M. tuberculosis Drug Resistance plus</i>
NAATs	<i>Nucleic Acid Amplification Tests</i> (Testes de Amplificação de Ácidos Nucleicos)
NOC	<i>Non-volatile Organic Compounds</i> (Compostos Não Voláteis)

OMS	Organização Mundial da Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
OSF	Open Science Framework
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i> (Reação em Cadeia da Polimerase)
POC	<i>Point-of-Care</i> (Ponto de Cuidado)
PVHIV	Pessoas Vivendo com HIV
QCRI	Qatar Computing Research Institute
RF	Random Forest
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i> (Característica de Operação do Receptor)
RT-PCR	<i>Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction</i> (Reação em Cadeia da Polimerase com Transcrição Reversa)
SVM	<i>Support Vector Machine</i> (Máquina de Vetor de Suporte)
TB	Tuberculose
TPP	<i>Target Product Profile</i> (Perfil de Produto-Alvo)
VP	Verdadeiros Positivos
VN	Verdadeiros Negativos
VOC	<i>Volatile Organic Compounds</i> (Compostos Orgânicos Voláteis)
WGS	<i>Whole Genome Sequencing</i> (Sequenciamento Completo de Genoma)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
1.1	PROBLEMA DE PESQUISA.....	16
1.2	OBJETIVOS.....	17
1.2.1	Objetivo geral.....	17
1.2.1	Objetivos específicos.....	17
1.3	JUSTIFICATIVA.....	17
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	20
2.1	A TUBERCULOSE NO CONTEXTO GLOBAL.....	20
2.2	DESAFIOS NO DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE PULMONAR.....	21
2.3	DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE PULMONAR POR AR EXALADO: POTENCIAL, TECNOLOGIAS E DESAFIOS.....	22
2.4	HISTÓRICO DAS TECNOLOGIAS EMERGENTES PARA DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE PULMONAR POR AR EXALADO.....	25
3	PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS.....	28
3.1	TIPO DE PESQUISA.....	28
3.2	PROCEDIMENTOS DE COLETA E SELEÇÃO DOS DADOS.....	28
3.3	PROCEDIMENTOS DE EXTRAÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS.....	29
4	RESULTADOS.....	32
4.1	CARACTERIZAÇÃO GERAL DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	32
4.2	CARACTERÍSTICAS POPULACIONAIS.....	35
4.3	QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	35
4.4	MÉTODOS ANALÍTICOS E ABORDAGENS COMPUTACIONAIS.....	36
4.5	CARACTERÍSTICAS OPERACIONAIS DA COLETA DE AR EXALADO.....	41
4.6	DESEMPENHO DOS TESTES.....	41
4.7	ADERÊNCIA AO PERFIL DE PRODUTO-ALVO DA OMS.....	44
5	DISCUSSÃO.....	47
5.1	SÍNTESE DOS ACHADOS E QUALIDADE METODOLÓGICA.....	47
5.2	DESEMPENHO, COMPARAÇÕES E APLICABILIDADE NO POC.....	49
5.3	LACUNAS DE VALIDAÇÃO, INCLUSÃO DE POPULAÇÕES PRIORITÁRIAS E VARIÁVEIS PRÉ-ANALÍTICAS.....	51

5.4	HETEROGENEIDADE TECNOLÓGICA, DESAFIOS DE PADRONIZAÇÃO E OPORTUNIDADES OPERACIONAIS.....	52
5.5	DESAFIOS E OPORTUNIDADES PARA PESQUISAS FUTURAS.....	55
6	CONCLUSÃO.....	57
	REFERÊNCIAS.....	59
	GLOSSÁRIO.....	65
	APÊNDICE 1 - ESTRATÉGIA DE BUSCA ESTRUTURADA COM OPERADORES BOOLEANOS.....	68
	APÊNDICE 2 - ARTIGOS EXCLUÍDOS APÓS LEITURA COMPLETA E RESPECTIVOS MOTIVOS.....	69
	APÊNDICE 3 - QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS DE ACURÁCIA DIAGNÓSTICA COM BASE NOS DOMÍNIOS DO COCHRANE HANDBOOK.....	71
	APÊNDICE 4 - DESEMPENHO DIAGNÓSTICO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS: SENSIBILIDADE, ESPECIFICIDADE E RESPECTIVOS INTERVALOS DE CONFIANÇA (IC 95%).....	75
	APÊNDICE 5 - ARTIGO PUBLICADO.....	76

1 INTRODUÇÃO

No século I a.C., surgiram as primeiras concepções sobre agentes invisíveis causadores de doenças: os *animalia minuta*, que invadiriam o corpo humano por meio do ar ou dos alimentos. Séculos depois, Hieronymus Fracastorius propôs, no século XVI, a teoria do *contagium vivum*, segundo a qual partículas invisíveis seriam responsáveis pela transmissão de enfermidades (Figueiredo, 1995). A microbiologia moderna começou a se consolidar a partir de 1674, com Antony Van Leeuwenhoek e suas observações microscópicas. No século XIX, Louis Pasteur comprovou a biogênese e desenvolveu a pasteurização, enquanto Robert Koch formulou os postulados que estabeleceram a relação causal entre microrganismos e doenças infecciosas (Baxter, 2001). Em 1928, Alexander Fleming revolucionou o tratamento de infecções bacterianas com a descoberta da penicilina (Fleming, 2015).

A terminologia tuberculose (TB) foi estabelecida em 1839 por Johann Lukas Schönlein, e a identificação do bacilo *Mycobacterium tuberculosis* ocorreu em 1882 por Robert Koch. Estima-se que aproximadamente 25% da população mundial esteja infectada de forma latente por esse patógeno, com cerca de 10 milhões de pessoas adoecendo anualmente, sobretudo homens adultos (Organização Mundial da Saúde, 2023). Em 2022, a doença ocupava a segunda posição entre as principais causas de morte por agente infeccioso, ficando atrás apenas da COVID-19, o que reforçou o compromisso da Organização Mundial da Saúde (OMS) e dos países-membros da Organização das Nações Unidas (ONU) para eliminar a epidemia global de TB até 2030 (Organização das Nações Unidas, 2023).

Conforme o Relatório Global sobre Tuberculose 2024, a magnitude da doença permanece elevada no cenário contemporâneo. Em 2023, estima-se que 10,8 milhões de pessoas tenham desenvolvido TB em todo o mundo, com registro de aproximadamente 1,1 milhão de mortes, incluindo 161.000 óbitos entre Pessoas Vivendo com HIV (PVHIV), o que evidencia a persistente sobrecarga epidemiológica e a estreita interface entre TB e imunossupressão (OMS, 2024a). Esses dados reforçam a necessidade de estratégias diagnósticas mais acessíveis, sensíveis e adaptadas a contextos de maior vulnerabilidade social e estrutural, em consonância com os Perfil de Produto-Alvo (TPP) estabelecidos pela OMS para o desenvolvimento de novos testes diagnósticos (OMS, 2024b).

Desde 1921, está disponível a vacina BCG (*Bacillus Calmette–Guérin*), indicada para proteção contra formas graves da TB em crianças, mas sem eficácia comprovada contra a forma pulmonar em adultos. Como esta é a forma responsável pela transmissão da doença, via gotículas e aerossóis contaminados, o diagnóstico precoce é considerado essencial do ponto de vista da saúde pública, especialmente quando direcionado a contatos próximos e grupos de risco (Organização Mundial da Saúde, 2018).

Os métodos atualmente recomendados para o diagnóstico da TB pulmonar incluem avaliações clínicas, radiológicas, bacteriológicas (baciloscopia e cultura) e moleculares, como a reação em cadeia da polimerase (PCR). A baciloscopia é amplamente utilizada por ser de baixo custo, mas sua sensibilidade é limitada pela carga bacilar e depende da habilidade técnica do profissional. Já os testes moleculares, como MTBDRplus, amplificação isotérmica mediada por loop (LAMP), ensaio por sonda linear (LPA), GeneXpert® MTB/RIF e sequenciamento completo de genoma (WGS), são considerados métodos de referência de alta sensibilidade, capazes de identificar simultaneamente o bacilo e mutações associadas à resistência aos fármacos utilizados, com tempo de resposta reduzido em comparação à cultura convencional, podendo, em alguns sistemas automatizados, ser inferior a duas horas (Boehme *et al.*, 2010; Nguyen *et al.*, 2019).

Apesar dos avanços tecnológicos observados nas últimas décadas, esses métodos permanecem dependentes da coleta de escarro, da disponibilidade de equipamentos especializados e da presença de profissionais qualificados, condições nem sempre acessíveis em cenários com recursos limitados. A obtenção de escarro pode ser particularmente difícil em indivíduos com baixa produção de secreção, como crianças, PVHIV e pacientes com formas paucibacilares da doença (Lawn; Zumla, 2011). Além disso, as exigências estruturais desses exames frequentemente se mostram incompatíveis com a realidade de regiões de elevada carga da TB, como países da África Subsaariana, do Sudeste Asiático e áreas da Europa Oriental e da América Latina, onde os serviços diagnósticos permanecem escassos e os sistemas de saúde enfrentam restrições crônicas de recursos (Wattal; Raveendran, 2019; Luabeya *et al.*, 2019). Diante desse cenário, tem-se intensificado o desenvolvimento de estratégias diagnósticas mais rápidas, menos invasivas e potencialmente aplicáveis em larga escala, com o objetivo de ampliar a capacidade de triagem e

favorecer a detecção precoce da doença, especialmente em populações historicamente desassistidas.

A investigação de amostras de ar exalado tem se consolidado como uma alternativa promissora aos métodos diagnósticos baseados em escarro no contexto da TB pulmonar. Essas amostras abrangem diferentes matrizes respiratórias, incluindo o ar alveolar, os bioaerossóis e o condensado de ar exalado (EBC). O ar alveolar é composto predominantemente por compostos orgânicos voláteis (VOC) presentes na fase gasosa, derivados tanto de processos metabólicos do hospedeiro quanto de produtos associados ao *Mycobacterium tuberculosis*, refletindo alterações fisiopatológicas sistêmicas. Os bioaerossóis correspondem à fração particulada do ar expirado e podem conter bacilos viáveis, ácidos nucleicos ou outros componentes derivados do patógeno, possibilitando uma detecção mais direta da infecção. Já o EBC consiste majoritariamente em vapor de água condensado e compostos orgânicos não voláteis, como metabólitos, lipídios e proteínas, que podem atuar como biomarcadores indiretos de processos inflamatórios e imunológicos (Abdulgader *et al.*, 2022; Belizário; Faintuch; Malpartida, 2021).

A análise dessas matrizes respiratórias é realizada por meio de diferentes plataformas tecnológicas. Entre as abordagens químicas destacam-se a cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (GC-MS), o nariz eletrônico (*e-nose*) e métodos imunológicos, capazes de identificar perfis específicos de VOC e suas interações com superfícies sensoriais (Phillips *et al.*, 2010; Mougang *et al.*, 2023). Abordagens físicas, como a espectrometria de mobilidade iônica (IMS), permitem a diferenciação de padrões moleculares com base em propriedades estruturais e dinâmicas dos compostos presentes na respiração, mesmo sem a necessidade de elucidação química individual (Mosquera-Restrepo *et al.*, 2022; Xu *et al.*, 2024). Em diversos estudos, incluindo revisões narrativas recentes, essas tecnologias são associadas a algoritmos de aprendizado de máquina (ML), com o propósito de aprimorar a discriminação entre indivíduos com TB ativa e aqueles sem a doença (Beccaria *et al.*, 2019; Nijman; Cristescu; Jansen, 2025).

Esse tipo de abordagem não invasiva e potencialmente aplicável no ponto de cuidado (POC) apresenta relevância particular em contextos com recursos limitados, podendo ser utilizada como estratégia de triagem preliminar antes da realização de métodos confirmatórios. Além disso, contribui para a redução de barreiras

operacionais relacionadas à coleta, ao transporte e ao processamento de amostras de escarro, aspecto especialmente importante em populações vulneráveis, como crianças e PVHIV (Phillips *et al.*, 2010).

Apesar do potencial promissor das estratégias baseadas em *breathomics*, persistem desafios relevantes para sua incorporação clínica em larga escala. Observa-se variabilidade no desempenho diagnóstico reportado, ausência de padronização nos protocolos de coleta de amostras respiratórias e heterogeneidade nos delineamentos metodológicos, fatores que dificultam a comparação entre estudos. Ademais, muitas revisões previamente publicadas apresentam escopo restrito, caráter predominantemente narrativo ou foco em tecnologias específicas, não contemplando de forma integrada as diferentes matrizes respiratórias nem os critérios operacionais mais recentes exigidos para futura aplicação clínica, como exemplificado na revisão de Wattal e Raveendran (2019).

Conforme estabelecido no TPP para diagnóstico da TB publicado pela OMS em 2024, testes aplicáveis no POC são definidos como aqueles que não requerem instrumentos nem infraestrutura específica (como eletricidade, instalações laboratoriais ou cadeia de frio), podendo ser executados por profissionais não especializados em serviços descentralizados de saúde (OMS, 2024b). Nesse cenário, torna-se fundamental integrar as evidências disponíveis acerca das tecnologias baseadas em amostras respiratórias expiradas, considerando seus fundamentos metodológicos, desempenho diagnóstico e aplicabilidade no mundo real, em alinhamento com as diretrizes internacionais e as prioridades globais de controle da TB.

Na sequência, apresenta-se o referencial teórico sobre o diagnóstico da TB pulmonar por amostras de ar exalado, seguido dos procedimentos metodológicos da revisão de escopo, que descrevem as etapas de coleta, seleção, extração e análise dos dados. Posteriormente, são expostos os resultados e a discussão dos achados à luz da literatura e dos TPP da OMS, finalizando com as considerações conclusivas.

1.1 PROBLEMA DE PESQUISA

Considerando as limitações do diagnóstico baseado em escarro em populações vulneráveis, as tecnologias baseadas em amostras de ar exalado para

diagnóstico da TB pulmonar apresentam desempenho diagnóstico e características operacionais compatíveis com os critérios mínimos definidos pela OMS para testes de triagem no POC?

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo geral

Analisar tecnologias emergentes para o diagnóstico da TB pulmonar por meio de amostras de ar exalado, avaliando seu desempenho diagnóstico e características operacionais no POC à luz do TPP da OMS.

1.2.2 Objetivos específicos

Identificar os tipos de amostras de ar exalado utilizadas para o diagnóstico da TB pulmonar.

Descrever as tecnologias analíticas aplicadas à detecção de *Mycobacterium tuberculosis* em amostras de ar exalado.

Mapear os métodos computacionais e algoritmos de ML utilizados para análise de sinais químicos ou físicos, incluindo técnicas tradicionais e rede neural artificial (ANN).

Caracterizar o desempenho dos testes que utilizam amostras de ar exalado para o diagnóstico da TB pulmonar, considerando sensibilidade e especificidade.

Apresentar as características operacionais desses testes, incluindo tempo de resposta, uso no ponto de cuidado e inclusão de populações prioritárias, como PVHIV.

Analisar a aderência dos estudos incluídos aos critérios mínimos e ideais estabelecidos pela OMS no TPP para testes de triagem e diagnóstico da tuberculose pulmonar.

1.3 JUSTIFICATIVA

A TB pulmonar permanece entre as principais causas de morbimortalidade por doenças infecciosas no mundo, com impacto desproporcional em países de baixa

e média renda, onde limitações estruturais dificultam o diagnóstico oportuno e o início precoce do tratamento. Apesar dos avanços terapêuticos e da ampliação do acesso a testes moleculares, a dependência de métodos baseados na coleta de escarro continua representando um obstáculo relevante, sobretudo em populações com dificuldade de expectoração, como crianças, PVHIV e indivíduos com formas paucibacilares da doença (Lawn; Zumla, 2011). Além disso, a necessidade de infraestrutura laboratorial específica e de profissionais qualificados restringe a implementação ampla dessas tecnologias em cenários com recursos limitados (Wattal; Raveendran, 2019).

Nesse contexto, tecnologias emergentes fundamentadas na análise de amostras de ar exalado têm sido investigadas como alternativas não invasivas para triagem e diagnóstico da TB. Essas abordagens apresentam potencial para reduzir barreiras relacionadas à coleta, ao transporte e ao processamento de escarro, podendo contribuir para a ampliação do acesso ao diagnóstico em áreas descentralizadas e em populações historicamente negligenciadas. Entretanto, embora o número de estudos nessa área tenha crescido nos últimos anos, observa-se significativa heterogeneidade metodológica, com variações nos tipos de amostra respiratória analisada, nas plataformas tecnológicas empregadas, nos algoritmos computacionais utilizados e nos critérios diagnósticos adotados, o que dificulta a comparação entre resultados e a consolidação de evidências.

Adicionalmente, a aplicabilidade clínica dessas tecnologias deve ser analisada à luz dos TPP definidos pela OMS, que estabelecem parâmetros mínimos de desempenho e operacionalização para novos testes diagnósticos. No caso específico de testes de triagem não baseados em escarro, os limiares mínimos de sensibilidade variam conforme a categoria operacional do teste, sendo $\geq 65\%$ para *point-of-care*, $\geq 75\%$ para *near-POC* e $\geq 80\%$ para testes de baixa complexidade, além de especificidade superior a 98% para todas as categorias. Esses critérios também contemplam aspectos operacionais, como tempo de resposta, requisitos de infraestrutura e aplicabilidade em níveis periféricos de atenção (Organização Mundial da Saúde, 2024b). A ausência de análises sistematizadas que integrem desempenho diagnóstico, características operacionais e alinhamento a esses critérios limita a avaliação crítica do real potencial dessas tecnologias para incorporação nos sistemas de saúde.

Até o momento, não foi identificado estudo que tenha mapeado sistematicamente as abordagens diagnósticas baseadas em amostras de ar exalado para TB pulmonar, integrando evidências entre diferentes tipos de amostras e avaliando simultaneamente a viabilidade operacional para uso no POC, em alinhamento aos critérios mais recentes da OMS.

Diante desse cenário, torna-se necessária uma revisão de escopo que sistematize de maneira abrangente as tecnologias diagnósticas baseadas em amostras de ar exalado para TB pulmonar, integrando desempenho diagnóstico, metodologias empregadas, aplicabilidade no POC e aderência aos critérios estabelecidos pela OMS. Ao preencher essa lacuna, o presente estudo contribui para o fortalecimento da base científica necessária ao desenvolvimento de ferramentas diagnósticas mais acessíveis, equitativas e alinhadas às prioridades globais de controle da TB.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 A TUBERCULOSE NO CONTEXTO GLOBAL

A TB permanece como um dos mais persistentes desafios sanitários globais, sendo atualmente a principal causa de morte por um único agente infeccioso no mundo. De acordo com o Relatório Global sobre Tuberculose, em 2023 aproximadamente 10,8 milhões de pessoas adoeceram por TB, resultando em cerca de 1,1 milhão de mortes entre pessoas HIV-negativas e 161 mil entre PVHIV (Organização Mundial da Saúde, 2024a). Esses dados evidenciam que, apesar da disponibilidade de tratamento eficaz, a doença continua exercendo impacto expressivo, especialmente em países de baixa e média renda, onde barreiras estruturais dificultam o acesso oportuno ao diagnóstico e ao cuidado integral.

No plano internacional, o enfrentamento da TB integra a agenda dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável, que preveem o fim da epidemia até 2030. Para alcançar as metas pactuadas na Reunião de Alto Nível das Nações Unidas sobre Tuberculose, estima-se a necessidade de investimentos anuais da ordem de US\$ 13 bilhões destinados à prevenção, ao diagnóstico, ao tratamento e ao cuidado das pessoas afetadas (Organização Mundial da Saúde, 2023; Organização das Nações Unidas, 2023). Entretanto, a persistência de lacunas no financiamento e na organização dos sistemas de saúde compromete o ritmo de redução da incidência e da mortalidade em diversas regiões do mundo.

Estima-se ainda que cerca de 25% da população mundial esteja infectada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, configurando infecção latente, embora apenas 5% a 10% dessas pessoas desenvolvam a forma ativa da doença ao longo da vida (Organização Mundial da Saúde, 2024a). A vacina *Bacillus Calmette-Guérin*, amplamente administrada em recém-nascidos em diferentes países, confere proteção contra formas graves da TB na infância, como a meníngea e a miliar, porém apresenta eficácia limitada na prevenção da TB pulmonar em adultos, o que reforça a necessidade de estratégias diagnósticas eficazes e acessíveis para interrupção da cadeia de transmissão (Organização Mundial da Saúde, 2018).

2.2 DESAFIOS NO DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE PULMONAR

A detecção precoce da TB pulmonar permanece como um dos principais desafios estruturais para o controle efetivo da doença em escala global. Embora métodos convencionais, como a baciloscopia e a cultura de escarro, estejam amplamente incorporados às rotinas assistenciais, apresentam limitações técnicas e operacionais relevantes, particularmente em populações vulneráveis. A baciloscopia, apesar de seu baixo custo e ampla utilização, possui sensibilidade reduzida em PVHIV, em crianças e em indivíduos com formas paucibacilares, cenários nos quais a carga bacilar tende a ser inferior ao limiar de detecção (Lawn; Zumla, 2011; Organização Mundial da Saúde, 2024a).

A dependência da coleta de escarro constitui uma limitação clínica e operacional. A obtenção adequada dessa amostra pode ser inviável ou tecnicamente complexa em crianças pequenas, idosos, indivíduos com baixa produção de secreções respiratórias ou em casos de acometimento extrapulmonar (Mochankana; Masekela, 2024). Ademais, a manipulação de amostras potencialmente infectantes impõe exigências de biossegurança, demandando infraestrutura apropriada e protocolos rigorosos para proteção dos profissionais de saúde, o que nem sempre está disponível em serviços descentralizados ou em regiões de baixa renda.

A incorporação de tecnologias moleculares rápidas, baseadas em amplificação de ácidos nucleicos, representou avanço significativo ao possibilitar a detecção do *Mycobacterium tuberculosis* e de mutações associadas à resistência à rifampicina em tempo reduzido (Boehme *et al.*, 2010). Ensaio moleculares rápidos, como o Xpert MTB/RIF, os testes baseados na plataforma Truenat e os métodos de LAMP, ampliaram a capacidade diagnóstica ao reduzir o tempo de resposta e simplificar etapas técnicas. Conforme descrito nas diretrizes consolidadas da OMS, esses testes requerem instrumentação específica, fornecimento regular de insumos e condições operacionais adequadas para sua implementação segura e padronizada nos serviços de saúde (Organização Mundial da Saúde, 2021). Ainda que menos complexos do que a cultura convencional, sua utilização pressupõe organização logística e infraestrutura compatíveis com o nível de atenção em que são implantados.

Nesse cenário, o desenvolvimento de métodos diagnósticos alternativos, não invasivos e operacionalmente viáveis em ambientes descentralizados tornou-se

prioridade estratégica nas agendas internacionais de saúde pública. A OMS introduziu, em 2014, os primeiros TPP para novos testes diagnósticos de TB, estabelecendo parâmetros mínimos de desempenho e características operacionais desejáveis para ampliação do acesso ao diagnóstico (Organização Mundial da Saúde, 2014a; 2014b). Esses documentos representaram marco conceitual ao incorporar explicitamente critérios de aplicabilidade no POC e viabilidade em contextos de recursos limitados. Posteriormente, os TPP foram atualizados, culminando na versão de 2024, que refinou os limiares de sensibilidade, especificidade e requisitos operacionais para testes de triagem e diagnóstico não baseados em escarro, os quais constituem o referencial normativo adotado na presente dissertação (Organização Mundial da Saúde, 2024b).

2.3 DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE PULMONAR POR AR EXALADO: POTENCIAL, TECNOLOGIAS E DESAFIOS

A análise do ar exalado tem sido investigada como alternativa potencialmente promissora para o diagnóstico não invasivo da TB pulmonar, sobretudo em contextos nos quais a coleta de escarro é difícil ou inviável. Essa abordagem pode envolver a detecção de VOC, compostos não voláteis (NOC) ou padrões complexos de sinal (*fingerprint*), os quais refletem alterações metabólicas ou inflamatórias do hospedeiro durante a infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* (Wattal; Raveendran, 2019). Também têm sido explorados marcadores diretos do patógeno, como ácido desoxirribonucleico (DNA) bacteriano (Meiwes *et al.*, 2024) ou produtos metabólicos específicos, como a razão isotópica de carbono-13 no dióxido de carbono ($^{13}\text{CO}_2$) (Alfahdawi; Abdulateef; Eyada, 2025).

A obtenção dessas amostras respiratórias pode ser realizada por diferentes estratégias técnicas, que variam quanto à fração capturada do ar expirado, ao volume coletado e à necessidade de etapas de pré-concentração. Métodos baseados em bolsas de amostragem permitem coleta de volumes maiores de ar, porém podem incluir fração de espaço morto e demandar transferência posterior para sistemas analíticos. Dispositivos com bocal e filtros ou armadilhas adsorventes favorecem a captura seletiva de compostos voláteis e a concentração da amostra, reduzindo interferências ambientais. Estratégias baseadas em máscaras adaptadas ou sistemas

de condensação possibilitam coleta contínua ou direcionada de partículas respiratórias e frações específicas do ar alveolar. Essas diferenças metodológicas podem influenciar o perfil molecular obtido, a estabilidade dos compostos detectados e a reprodutibilidade dos resultados, reforçando a importância da padronização de protocolos de coleta e processamento no campo da *breathomics* (Westphal *et al.*, 2022; Kirwan *et al.*, 2018).

Entre as tecnologias utilizadas na detecção desses compostos, destacam-se a espectrometria de massas (MS), a cromatografia gasosa (GC), o *e-nose* e os imunossensores, frequentemente associados a algoritmos de ML com o objetivo de elevar a precisão diagnóstica (Mougang *et al.*, 2023; Mosquera-Restrepo *et al.*, 2022; Phillips *et al.*, 2010; Xu *et al.*, 2024).

A GC-MS constitui uma das plataformas mais empregadas nos estudos incluídos na revisão. Essa técnica combina a separação cromatográfica de misturas complexas com a identificação molecular baseada na razão massa-carga dos íons detectados. O processo envolve coleta controlada do ar alveolar, pré-concentração dos VOC, separação em coluna cromatográfica e posterior identificação por espectrometria. Essa abordagem permite a elucidação estrutural de compostos específicos potencialmente associados à TB, possibilitando tanto análises direcionadas quanto estratégias exploratórias de descoberta de biomarcadores (Phillips *et al.*, 2010; Beccaria *et al.*, 2019; Mougang *et al.*, 2023).

O *e-nose* opera segundo princípio distinto. Estes aparelhos utilizam matrizes de sensores químicos ou físicos que sofrem alterações mensuráveis quando expostos a misturas gasosas. Essas alterações podem envolver variações de resistência elétrica, capacitância ou frequência de oscilação, dependendo do tipo de sensor empregado. O conjunto de respostas gera um padrão multidimensional que representa a “impressão digital” química da respiração. Diferentemente da GC-MS, não há identificação molecular individual, mas sim reconhecimento de padrões globais, processados por métodos estatísticos como análise discriminante, máquinas de vetor de suporte (SVM) ou ANN (Bruins *et al.*, 2013; Mosquera-Restrepo *et al.*, 2022; Xu *et al.*, 2024). Essa característica confere maior potencial de portabilidade e aplicação em ambientes descentralizados.

A IMS, utilizada em alguns estudos, baseia-se na separação de íons gasosos conforme sua mobilidade em um campo elétrico sob fluxo controlado de gás

carreador. Essa técnica permite discriminar compostos com base em propriedades estruturais e tamanho molecular, mesmo sem identificação química completa, sendo frequentemente empregada em associação com algoritmos de classificação para diferenciação entre casos e controles (Mosquera-Restrepo *et al.*, 2022).

No caso dos compostos não voláteis presentes no EBC, a análise envolve principalmente técnicas espectrométricas ou bioquímicas voltadas à detecção de metabólitos, proteínas e lipídios relacionados à resposta inflamatória pulmonar. Esses marcadores refletem processos fisiopatológicos do hospedeiro e podem complementar a análise de VOC na caracterização da doença (Chen *et al.*, 2022).

A detecção direta de material genético bacteriano em bioaerossóis respiratórios representa outra vertente tecnológica. Nesse caso, partículas expiradas são capturadas por dispositivos específicos, como máscaras ou sistemas de filtragem, e posteriormente submetidas a técnicas de amplificação molecular para identificação do DNA do *Mycobacterium tuberculosis*, configurando abordagem que se aproxima conceitualmente dos testes moleculares tradicionais, porém utilizando matriz alternativa ao escarro (Meiwes *et al.*, 2024).

Adicionalmente, o teste respiratório baseado na razão isotópica de carbono-13 no dióxido de carbono expirado avalia alterações metabólicas associadas à atividade bacteriana após administração de substrato marcado, permitindo inferência indireta da presença do patógeno (Alfahdawi; Abdulateef; Eyada, 2025).

Essas abordagens são promissoras especialmente quando consideradas como ferramentas de triagem preliminar não invasiva; contudo, a aplicabilidade no POC permanece limitada por barreiras operacionais (instrumentação, energia, portabilidade e fluxos semiautomatizados) e pela ausência de validações externas robustas em contextos reais.

Durante a pandemia de COVID-19, a busca por métodos diagnósticos rápidos e não invasivos impulsionou o desenvolvimento de tecnologias portáteis baseadas na análise de VOC presentes no ar exalado. Estudos clínicos, como o de Nurputra *et al.* (2022), evidenciaram a viabilidade de *e-nose* para rastreio de infecção, enquanto sínteses sistemáticas, como a conduzida por Subali *et al.* (2022), reforçaram o desempenho da análise de VOC para triagem da doença. De forma geral, os resultados obtidos apontam para o potencial da respiração como via diagnóstica para infecções respiratórias transmissíveis, especialmente em contextos de baixa

infraestrutura, em consonância com as diretrizes da OMS para países de baixa e média renda (Bloom *et al.*, 2017).

2.4 HISTÓRICO DAS TECNOLOGIAS EMERGENTES PARA DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE PULMONAR POR AR EXALADO

O uso de amostras respiratórias para fins diagnósticos tem evoluído significativamente ao longo das últimas décadas, impulsionado tanto por avanços tecnológicos quanto pela necessidade de métodos mais rápidos, acessíveis e não invasivos. Embora o conceito de análise de compostos voláteis no ar exalado remonte ao século XX, foi somente a partir dos anos 2000 que os primeiros estudos focados em TB pulmonar começaram a surgir na literatura científica. Essas pesquisas iniciais evidenciaram que o *Mycobacterium tuberculosis* libera VOC específicos, os quais podem ser detectados no ar expirado dos indivíduos infectados (Phillips *et al.*, 2007, 2010). Esses trabalhos pioneiros estabeleceram a hipótese de que a infecção ativa produz uma assinatura metabólica respiratória detectável, inaugurando o campo de investigação voltado à identificação de biomarcadores voláteis associados à doença.

A partir da década de 2010, observa-se expansão progressiva das plataformas tecnológicas aplicadas à análise do ar exalado. Estudos como o de Bruins *et al.* (2013) demonstraram a aplicabilidade de *e-nose* na diferenciação entre indivíduos com TB ativa e controles, enquanto pesquisas subsequentes incorporaram técnicas de GC–MS, permitindo maior resolução analítica e identificação molecular de compostos específicos (Kolk *et al.*, 2012; Beccaria *et al.*, 2019). Nesse período, consolidou-se o uso de estratégias de análise multivariada para interpretação de perfis químicos complexos, ampliando a sofisticação metodológica dos estudos.

Com o aprimoramento de técnicas como GC, MS e sensores baseados em materiais semicondutores, consolidou-se o campo da *breathomics*, voltado à investigação sistemática de VOC no ar exalado. Trata-se de um ramo especializado da metabolômica que se propõe a quantificar VOC a partir de amostras respiratórias, com o objetivo de identificar biomarcadores associados a estados fisiológicos e patológicos (Kuo *et al.*, 2020). Essa abordagem tem ganhado destaque no diagnóstico não invasivo de doenças infecciosas, como a TB pulmonar. Dispositivos como *e-nose*, inicialmente utilizados na indústria alimentícia e ambiental, foram progressivamente

adaptados para uso médico, sendo aplicados em estudos clínicos com resultados promissores na identificação de assinaturas respiratórias associadas à TB ativa (Wilson; Baietto, 2009; Bruins *et al.*, 2013).

Na década mais recente, observa-se diversificação das matrizes respiratórias investigadas. Além do ar alveolar, passaram a ser explorados bioaerossóis e EBC, permitindo a detecção não apenas de compostos voláteis, mas também de material genético bacteriano e compostos não voláteis relacionados à resposta inflamatória (Chen *et al.*, 2022; Meiwes *et al.*, 2024). Paralelamente, abordagens isotópicas, como o teste respiratório baseado em carbono-13, foram introduzidas como estratégia metabólica indireta para detecção da atividade bacteriana (Alfahdawi; Abdulateef; Eyada, 2025). Esse movimento demonstra ampliação do escopo tecnológico, que passou de simples identificação de VOC para abordagens multimodais integrando diferentes tipos de biomarcadores.

A incorporação de algoritmos computacionais tem ampliado significativamente o potencial diagnóstico das tecnologias baseadas em ar exalado, ao permitir a análise de dados multivariados complexos gerados por sensores químicos. Modelos como SVM, análise discriminante linear, ANN e métodos de validação cruzada passaram a ser amplamente utilizados para classificação de assinaturas voláteis associadas à TB ativa (Mosquera-Restrepo *et al.*, 2022; Xu *et al.*, 2024). A integração entre plataformas sensoriais e modelos computacionais tem proporcionado maior precisão na discriminação de perfis respiratórios, embora persistam desafios metodológicos relevantes, como a ausência de padronização nos protocolos de amostragem, variações populacionais entre os estudos e a predominância de validações internas em detrimento de validações externas independentes em larga escala (Beccaria *et al.*, 2019; Fu *et al.*, 2023).

Mais recentemente, observa-se crescente preocupação com a aplicabilidade operacional dessas tecnologias, especialmente no que se refere à viabilidade de uso no POC e ao alinhamento com os TPP estabelecidos pela OMS, que definem critérios mínimos de desempenho e requisitos operacionais para testes de triagem e diagnóstico em contextos descentralizados (Organização Mundial da Saúde, 2024b). Embora alguns estudos relatem dispositivos portáteis e fluxos compatíveis com uso assistencial, a evidência ainda é predominantemente derivada de ambientes controlados ou terciários, com validações externas limitadas, o que restringe a

extrapolação para triagem rotineira em cenários descentralizados (Coronel Teixeira *et al.*, 2017; Coronel Teixeira *et al.*, 2023).

3 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

3.1 TIPO DE PESQUISA

Esta revisão de escopo foi conduzida conforme as recomendações metodológicas do Joanna Briggs Institute – JBI (Peters *et al.*, 2024) e do Cochrane Handbook para Revisões Sistemáticas de Acurácia de Testes Diagnósticos (Deeks *et al.*, 2023), sendo relatada de acordo com a diretriz PRISMA-ScR (Tricco *et al.*, 2018).

O protocolo foi previamente registrado na Open Science Framework – OSF (DOI: 10.17605/OSF.IO/TRJ7W), assegurando transparência, rastreabilidade metodológica e alinhamento às boas práticas internacionais para revisões sistemáticas.

A condução metodológica incorporou princípios específicos de revisões de acurácia diagnóstica, particularmente no que se refere à definição de padrão de referência, categorização do desenho dos estudos e avaliação estruturada de aspectos metodológicos que podem influenciar risco de viés.

As etapas de triagem, seleção e extração de dados foram realizadas de forma independente por dois revisores. Divergências foram resolvidas por consenso e, quando necessário, por um terceiro revisor.

3.2 PROCEDIMENTOS DE COLETA E SELEÇÃO DOS DADOS

As seguintes bases de dados eletrônicas foram utilizadas para busca de referências: *PubMed*, *Scopus* e *Web of Science*, com atualização realizada em junho de 2025, sem restrição quanto ao período de publicação ou idioma. A estratégia completa de busca está disponível no APÊNDICE 1. Foi realizada busca manual nas listas de referências dos estudos incluídos, com o objetivo de identificar publicações adicionais potencialmente elegíveis.

Os critérios de elegibilidade foram definidos segundo o mnemônico PCC (População, Conceito e Contexto). Foram incluídos estudos primários que avaliaram métodos diagnósticos de natureza física ou química baseados em amostras biológicas de ar exalado para a detecção da TB pulmonar em pacientes sintomáticos suspeitos, independentemente de sexo, idade ou cenário clínico.

Foram excluídos estudos publicados em alfabetos não romanos, resumos de congresso, revisões de literatura (narrativas ou integrativas), além de investigações *in vitro* ou baseadas exclusivamente em modelos animais. Estudos focados em TB extrapulmonar também não foram elegíveis, uma vez que o escopo desta revisão se concentrou especificamente na TB pulmonar diagnosticada por meio de amostras respiratórias.

Durante a triagem inicial, os títulos e resumos dos registros recuperados foram avaliados para identificação de potencial relevância. Os textos completos foram posteriormente analisados conforme os critérios de elegibilidade previamente estabelecidos. O processo foi conduzido com o auxílio do *software* Rayyan (Ouzzani *et al.*, 2016), utilizado exclusivamente para organização e gerenciamento das referências, não interferindo nas decisões de inclusão ou exclusão.

3.3 PROCEDIMENTOS DE EXTRAÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS

Após a leitura integral dos textos elegíveis, os dados foram extraídos para planilhas estruturadas no Microsoft Excel®. Foram coletadas informações referentes às características basais dos estudos, incluindo autores, ano de publicação, país, delineamento, população, tipo de amostra respiratória, descrição do método diagnóstico avaliado e padrão de referência adotado.

Os indicadores de desempenho diagnóstico extraídos compreenderam verdadeiros positivos (VP), verdadeiros negativos (VN), falsos positivos (FP), falsos negativos (FN), sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN), área sob a curva (AUC) derivada da curva ROC (Receiver Operating Characteristic), acurácia global e tempo para obtenção dos resultados, quando explicitamente reportados pelos autores. Não foram realizados cálculos adicionais, reconstruções a partir de tabelas de contingência ou estimativas gráficas complementares. Nos estudos que apresentaram curvas ROC sem valores numéricos associados, a AUC foi classificada como “não reportado”.

O padrão de referência utilizado para classificar os participantes como positivos ou negativos para TB foi analisado conforme as recomendações do *Cochrane Handbook for Diagnostic Test Accuracy Reviews* (Deeks *et al.*, 2023).

Observou-se heterogeneidade na definição diagnóstica final entre os estudos, incluindo uso exclusivo de métodos microbiológicos padronizados, adoção de critérios compostos que integraram achados microbiológicos, clínicos e radiológicos, bem como aplicação de diferentes critérios diagnósticos em subgrupos específicos.

A apreciação metodológica incluiu ainda a classificação do desenho de inclusão dos participantes (*gate design*). O delineamento foi considerado *single-gate* quando correspondeu a estudo transversal com coorte única de indivíduos com suspeita clínica de TB pulmonar; *two-gate* quando configurou delineamento caso-controle, com recrutamento separado de casos TB e controles não-TB; e *three-group* quando incluiu casos de TB e dois grupos distintos de comparação não-TB. O padrão de referência foi classificado como único quando todos os participantes foram avaliados pelo mesmo método microbiológico, e como múltiplo quando diferentes padrões foram aplicados a subgrupos. Essa classificação constituiu síntese qualitativa da robustez metodológica e não implicou exclusão de estudos.

A aplicabilidade foi analisada sob perspectiva operacional, considerando portabilidade do dispositivo, necessidade de infraestrutura laboratorial, dependência de energia elétrica, exigência de cadeia de frio e compatibilidade com fluxos assistenciais descentralizados e ambientes de POC.

Os métodos diagnósticos foram agrupados em categorias analíticas amplas segundo seus princípios de detecção e tipo de sinal, incluindo GC–MS, cromatografia líquida com espectrometria de massas em tandem (LC–MS/MS), IMS, *e-nose*, imunoensaios e testes respiratórios baseados em isótopos, permitindo organização sistemática e comparabilidade entre tecnologias.

Nos estudos que apresentaram múltiplas fases ou coortes distintas, como etapas de calibração e validação, foram priorizados os dados provenientes da fase de validação, a fim de reduzir o risco de superestimação associado ao sobreajuste de modelos.

Para fins desta análise, adotou-se como referência o *Target Product Profile for Tuberculosis Diagnostics* publicado pela OMS (2024b), que atualiza e consolida versões anteriores e estabelece critérios específicos de desempenho e operacionalização para testes não baseados em escarro, incluindo as categorias POC, *near-POC* e *low-complexity* (baixa complexidade). Os estudos foram, então, avaliados quanto à conformidade com esses critérios, considerando desempenho

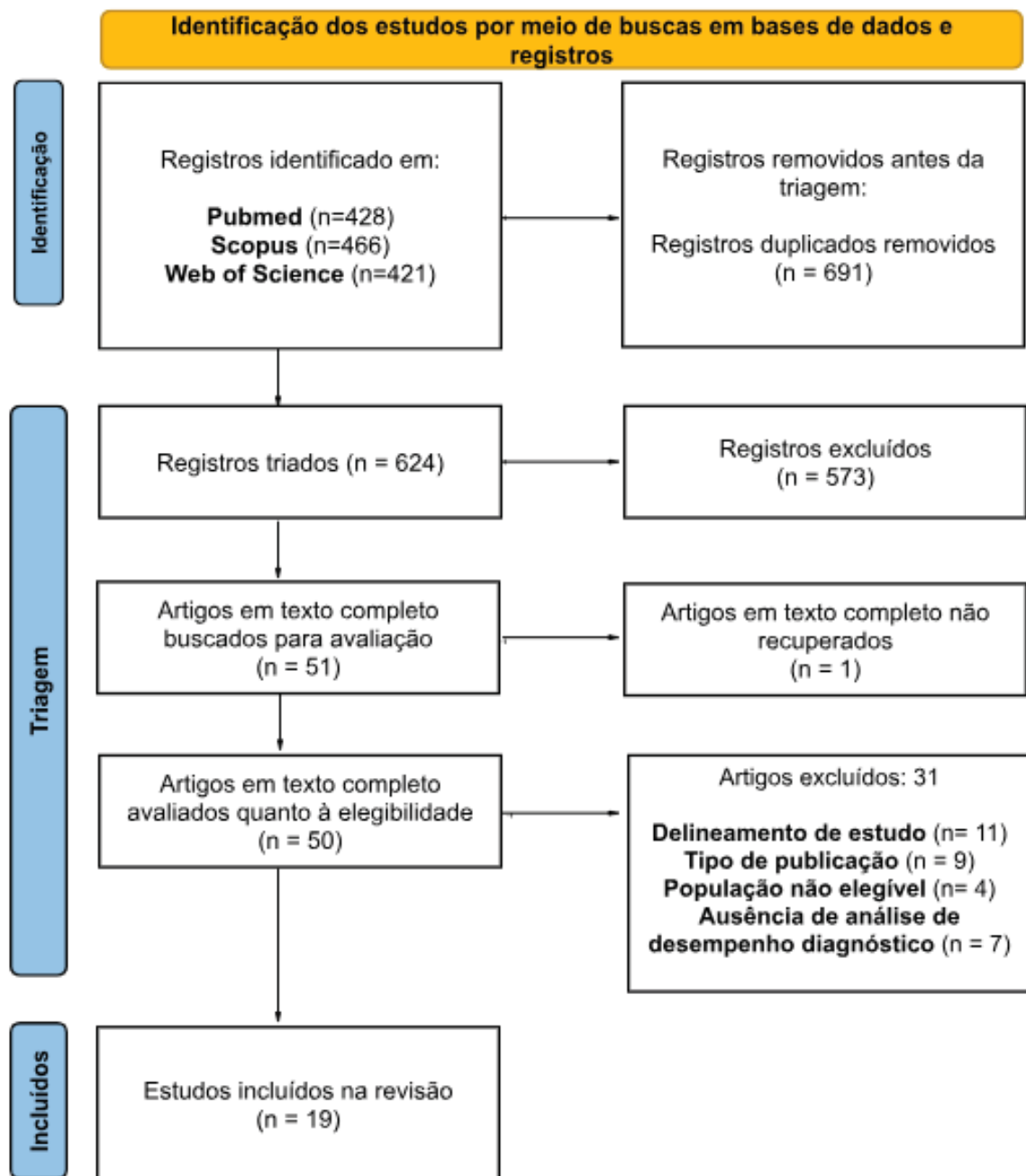
diagnóstico, aplicabilidade operacional e inclusão de populações prioritárias. Os achados foram sintetizados de forma narrativa e apresentados em tabelas e figuras no capítulo de resultados.

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERIZAÇÃO GERAL DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

A busca nas bases de dados resultou em 624 registros após a remoção de duplicatas. Desses, 573 foram excluídos na etapa de triagem por título e resumo. Dos 50 artigos selecionados para leitura completa, 31 foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade previamente estabelecidos (ver APÊNDICE 2), totalizando 19 estudos incluídos na síntese final (Alfahdawi; Abdulateef; Eyada, 2025; Badola *et al.*, 2023; Beccaria *et al.*, 2019; Bijker *et al.*, 2024; Bruins *et al.*, 2013; Chen *et al.*, 2022; Coronel Teixeira *et al.*, 2017, 2023; Fu *et al.*, 2023; Kolk *et al.*, 2012; Meiwes *et al.*, 2024; Mohamed *et al.*, 2017; Mosquera-Restrepo *et al.*, 2022; Mougang *et al.*, 2023; Phillips *et al.*, 2010, 2012; Saktiawati *et al.*, 2019b; Xu *et al.*, 2024; Zetola *et al.*, 2017). Nenhum registro adicional foi identificado pela busca manual em listas de referências. O processo de seleção está detalhado no fluxograma PRISMA (FIGURA 1).

FIGURA 1 - PROCESSO DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO, CONFORME DIRETRIZES PRISMA 2020



FONTE: A autora (2025) adaptado de PRISMA 2020.

Os 19 estudos incluídos foram publicados entre 2010 e 2025, com aumento progressivo da produção científica a partir de 2017 e maior concentração nos anos mais recentes, especialmente entre 2022 e 2024.

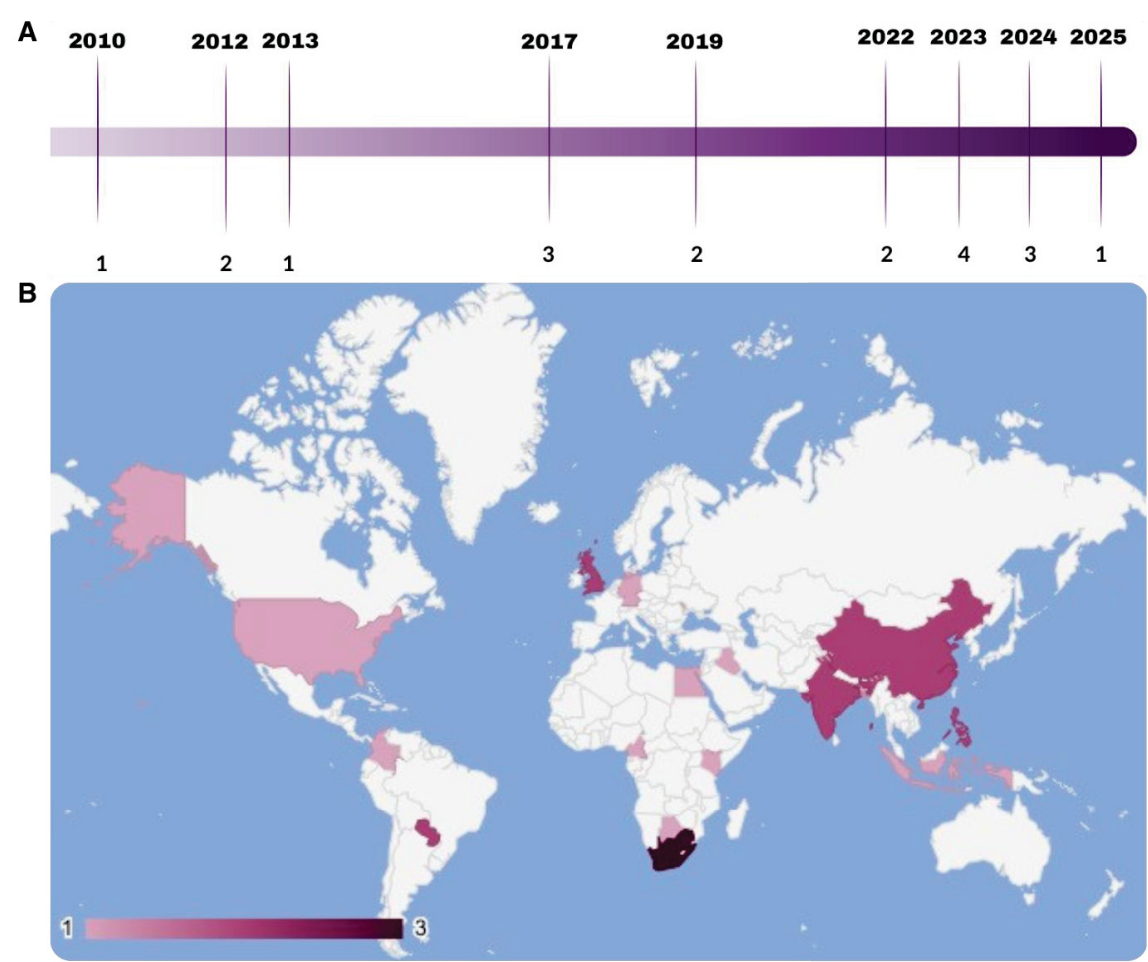
Quanto à distribuição geográfica, três dos 19 estudos (16%) foram conduzidos na África do Sul. China, Índia, Paraguai, Filipinas e Reino Unido contribuíram com dois estudos cada (2/19; 11% por país). Três investigações apresentaram delineamento

multicêntrico, envolvendo combinações entre Estados Unidos, Reino Unido, Filipinas, Índia, Alemanha e Moldávia.

De modo geral, observa-se que os estudos foram realizados tanto em países de alta carga de TB quanto em centros com infraestrutura laboratorial e tecnológica consolidada, refletindo a convergência entre demanda epidemiológica e capacidade técnico-científica no desenvolvimento e avaliação dessas tecnologias diagnósticas.

A FIGURA 2 apresenta a distribuição temporal e geográfica das publicações. O **painel A** mostra o número de publicações por ano no período de 2010 a 2025, enquanto o **painel B** destaca os países ou regiões em que foram conduzidos, com gradação de cor indicando a frequência relativa por localidade.

FIGURA 2 - CARACTERÍSTICAS BÁSICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS



FONTE: A autora (2025).

4.2 CARACTERÍSTICAS POPULACIONAIS

Os participantes incluídos nos 19 estudos analisados foram predominantemente adultos sintomáticos com suspeita de TB pulmonar. Apenas um dos 19 estudos (5%) incluiu especificamente crianças menores de cinco anos de idade, enquanto outro dos 19 estudos (5%) contemplou exclusivamente população pediátrica mais ampla. Os demais 17 dos 19 estudos (89%) incluíram majoritariamente adultos, ainda que algumas investigações tenham admitido faixas etárias amplas que abrangiam adolescentes.

Seis dos 19 estudos (32%) incluíram PVHIV — Badola *et al.* (2023), Beccaria *et al.* (2019), Coronel Teixeira *et al.* (2023), Mougang *et al.* (2023), Saktiawati *et al.* (2019b) e Zetola *et al.* (2017).

Comorbidades foram relatadas em 11 dos 19 estudos (58%), incluindo infecção pelo HIV, *diabetes mellitus*, hipertensão arterial sistêmica e doenças pulmonares crônicas, como asma e doença pulmonar obstrutiva crônica.

A maioria das investigações foi conduzida em hospitais ou centros de pesquisa, correspondendo a 16 dos 19 estudos (84%), caracterizando ambientes de validação clínica inicial. Estudos realizados em contextos descentralizados ou na atenção primária foram pouco frequentes.

Apenas seis dos 19 estudos (32%) relataram restrições prévias à ingestão de alimentos ou ao tabagismo antes da coleta das amostras respiratórias (Coronel Teixeira *et al.*, 2017; Coronel Teixeira *et al.*, 2023; Fu *et al.*, 2023; Mougang *et al.*, 2023; Xu *et al.*, 2024; Zetola *et al.*, 2017).

4.3 QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

A caracterização metodológica dos estudos incluídos foi realizada com base nos domínios recomendados pelo Cochrane Handbook for Diagnostic Test Accuracy Reviews (Deeks *et al.*, 2023), contemplando definição da população, *gate design* e estruturação do padrão de referência. A sistematização detalhada encontra-se apresentada no APÊNDICE 3.

No que se refere ao delineamento de inclusão dos participantes, sete dos 19 estudos (37%) adotaram delineamento *single-gate*, correspondente a estudo

transversal com coorte única de indivíduos com suspeita clínica de TB pulmonar, nos quais participantes TB-positivos e TB-negativos foram identificados a partir do mesmo fluxo diagnóstico (Badola *et al.*, 2023; Chen *et al.*, 2022; Kolk *et al.*, 2012; Phillips *et al.*, 2010; Coronel Teixeira *et al.*, 2023; Bijker *et al.*, 2024; Meiwes *et al.*, 2024).

O delineamento *two-gate*, correspondente a estudo caso-controle com recrutamento separado de casos de TB e controles não-TB, foi identificado em oito dos 19 estudos (42%) (Beccaria *et al.*, 2019; Mohamed *et al.*, 2017; Phillips *et al.*, 2012; Saktiawati *et al.*, 2019b; Mougang *et al.*, 2023; Zetola *et al.*, 2017; Xu *et al.*, 2024; Alfahdawi; Abdulateef; Eyada, 2025).

O delineamento *three-group*, no qual casos de TB foram comparados a dois grupos distintos de participantes não-TB, esteve presente em quatro dos 19 estudos (21%) (Bruins *et al.*, 2013; Fu *et al.*, 2023; Mosquera-Restrepo *et al.*, 2022; Coronel Teixeira *et al.*, 2017).

Quanto ao padrão de referência, quatro dos 19 estudos (21%) utilizaram padrão microbiológico único para classificação dos participantes. Treze dos 19 estudos (68%) adotaram padrões compostos, combinando cultura, testes moleculares, baciloscopia e/ou critérios clínico-radiológicos. Em dois dos 19 estudos (11%), diferentes padrões de referência foram aplicados a subgrupos distintos de participantes, caracterizando uso de múltiplos referenciais diagnósticos.

A justificativa formal de tamanho amostral e a descrição de planos estatísticos pré-registrados foram reportadas de forma limitada entre os estudos incluídos.

4.4 MÉTODOS ANALÍTICOS E ABORDAGENS COMPUTACIONAIS

Os estudos incluídos avaliaram diferentes métodos físicos e químicos aplicados a amostras de ar exalado, abrangendo sopro alveolar, bioaerossóis e EBC.

As plataformas mais frequentemente investigadas foi o *e-nose*, utilizados em oito dos 19 estudos (42%). A GC-MS e outras abordagens baseadas em MS estiveram presentes em quatro dos 19 estudos (21%). Em dois dos 19 estudos (11%), foram descritas abordagens que aplicaram ML diretamente a dados de MS.

Cinco métodos analíticos adicionais foram descritos individualmente em um dos 19 estudos cada (5% cada), incluindo detecção de DNA bacteriano em

bioaerossóis, imunoensaio, IMS, LC–MS/MS e teste respiratório baseado em isótopos utilizando EBC.

No que se refere às abordagens computacionais, técnicas de ML foram empregadas em 16 dos 19 estudos (84%). Algoritmos tradicionais foram utilizados em oito dos 19 estudos (42%), enquanto ANN foram aplicadas em seis dos 19 estudos (32%). Os algoritmos mais frequentemente descritos incluíram SVM, presentes em três dos 19 estudos (16%), *Random Forest* (RF) em dois dos 19 estudos (11%) e *k-Nearest Neighbors* (k-NN) também em dois dos 19 estudos (11%). Um estudo empregou modelo híbrido combinando múltiplos algoritmos, e outro utilizou abordagem de reconhecimento de padrões baseada em inteligência artificial não especificada (TABELA 1).

Quanto às estratégias de validação dos modelos computacionais, quatro dos 19 estudos (21%) realizaram validação externa com conjunto de dados independente (Kolk *et al.*, 2012; Mougang *et al.*, 2023; Coronel Teixeira *et al.*, 2023; Xu *et al.*, 2024). A validação exclusivamente interna, predominantemente por validação cruzada, foi adotada em nove dos 19 estudos (47%) (Beccaria *et al.*, 2019; Bruins *et al.*, 2013; Fu *et al.*, 2023; Mohamed *et al.*, 2017; Mosquera-Restrepo *et al.*, 2022; Saktiawati *et al.*, 2019b; Coronel Teixeira *et al.*, 2017; Zetola *et al.*, 2017; Bijker *et al.*, 2024). Seis dos 19 estudos (32%) não descreveram formalmente estratégia de validação dos modelos desenvolvidos (Badola *et al.*, 2023; Chen *et al.*, 2022; Phillips *et al.*, 2010; Phillips *et al.*, 2012; Meiwes *et al.*, 2024; Alfahdawi; Abdulateef; Eyada, 2025).

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUIDOS (N=19)

(continua)

Estudo	País	População	N	Tipo de amostra	Plataforma de detecção	Modelo do Algoritmo	Sinal detectado
Alfahdawi; Abdulateef; Eyada (2025)	Iraque	≥18 anos de idade com TB pulmonar confirmada; controles: voluntários saudáveis	200	Sopro alveolar	Isótopos	Não aplicável	Razão isotópica (¹³ CO ₂)
Badola <i>et al.</i> (2023)	Índia	≥10 anos de idade com sintomas de TB pulmonar ou exposição recente (principalmente adultos)	334	Sopro alveolar	Fast IMS	IA-based (método inespecífico)	VOC fingerprint
Beccaria <i>et al.</i> (2019)	África do Sul	≥18 anos de idade com sintomas de TB pulmonar; controles: sintomáticos com TB negativa	50	Sopro alveolar	GC-MS/MS	RF, SVM, PLS-DA	Identificação dos VOC
Bijker <i>et al.</i> (2024)	Quênia	Crianças <5 anos de idade com sintomas de TB	79	Sopro alveolar	e-nose	ANN	VOC fingerprint
Bruins <i>et al.</i> (2013)	Bangladesh	>15 anos de idade com suspeita de TB pulmonar; controles: sintomáticos ou voluntários saudáveis	178	Sopro alveolar	e-nose	ANN	VOC fingerprint
Chen <i>et al.</i> (2022)	África do Sul	Adultos com suspeita de TB pulmonar	99	EBC	LC-MS/MS	SAM	NOC – metabólitos e lipídios
Coronel Teixeira <i>et al.</i> (2017)	Paraguai	>18 anos de idade com suspeita de TB; controles: asma/DPOC e voluntários saudáveis pareados	175	Sopro alveolar	e-nose	ANN	VOC fingerprint
Coronel Teixeira <i>et al.</i> (2023)	Paraguai	≥15 anos de idade com sintomas de TB pulmonar, encaminhados a hospital terciário	213	Sopro alveolar	e-nose	ANN	VOC fingerprint
Fu <i>et al.</i> (2023)	China	18–70 anos de idade com TB confirmada; controles: saudáveis ou com outras doenças pulmonares	1405	Sopro alveolar	ML aplicado à MS	XGBoost, SVM, RF, k-NN, AdaBoost, LR, DT	VOC fingerprint

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUIDOS (N=19)

(conclusão)

Estudo	País	População	N	Tipo de amostra	Plataforma de detecção	Modelo do Algoritmo	Sinal detectado
Kolk <i>et al.</i> (2012)	África do Sul	>18 anos de idade com sintomas de TB pulmonar	171	Sopro alveolar	GC-MS/MS	SVM	Identificação dos VOC
Meiwes <i>et al.</i> (2024)	Alemanha e Moldávia	Crianças ≤16 anos de idade com TB pulmonar	10	Bioaerosol	Imunoensaio	Não aplicável	DNA <i>Mtb</i>
Mohamed <i>et al.</i> (2017)	Egito	Adultos com TB pulmonar; controles: voluntários saudáveis	623	Sopro alveolar	e-nose	ANN	VOC fingerprint
Mosquera-Restrepo <i>et al.</i> (2022)	Colômbia	Crianças e adultos com sintomas de TB; controles: saudáveis ou com pneumonia	91	EBC	Imunoensaio	Não aplicável	NOC - lipídios, proteínas, LAM
Mougang <i>et al.</i> (2023)	Camarões	>18 anos de idade com TB pulmonar; controles: saudáveis sem sintomas respiratórios	100	Sopro alveolar	e-nose	LDA	VOC fingerprint
Phillips <i>et al.</i> (2010)	Estados Unidos, Filipinas, e Reino Unido	≥13 anos de idade com sintomas de TB; casos classificados por critérios clínicos/microbiológicos	226	Sopro alveolar	GC-MS/MS	LDA	VOC fingerprint
Phillips <i>et al.</i> (2012)	Filipinas, Reino Unido e Índia	≥13 anos de idade com sintomas de TB ou achados diagnósticos	251	Sopro alveolar	GC-MS/MS	WDA	VOC fingerprint
Saktiawati <i>et al.</i> (2019b)	Indonésia	≥18 anos de idade com suspeita de TB pulmonar; controles: voluntários saudáveis	469	Sopro alveolar	e-nose	ANN	VOC fingerprint
Xu <i>et al.</i> (2024)	China	18–70 anos de idade com diabetes, com e sem TB pulmonar	190	Sopro alveolar	ML aplicado à MS	XGBoost	VOC fingerprint
Zetola <i>et al.</i> (2017)	Botsuana	≥21 anos de idade com TB pulmonar; controles: adultos assintomáticos HIV-negativos	71	Sopro alveolar	e-nose	k-NN	VOC fingerprint

FONTE: A autora (2025).

Nota: Estudos que incluíram exclusivamente populações pediátricas, exclusivamente populações adultas ou populações mistas (crianças e adultos) são apresentados conjuntamente apenas para fins de mapeamento; não foi realizada comparação direta do desempenho diagnóstico entre faixas etárias.

4.5 CARACTERÍSTICAS OPERACIONAIS DA COLETA DE AR EXALADO

Quanto ao tipo de coleta do ar exalado, observou-se predomínio de sistemas baseados em sacos de coleta, utilizados em 7 dos 19 estudos (37%), incluindo *Tedlar bags*, dispositivos PEEK e sistemas de duas bolsas para descarte do espaço morto alveolar (Beccaria *et al.*, 2019; Bruins *et al.*, 2013; Fu *et al.*, 2023; Kolk *et al.*, 2012; Mougang *et al.*, 2023; Zetola *et al.*, 2017; Xu *et al.*, 2024). A coleta direta com conexão imediata ao sistema sensor, sem etapa intermediária de armazenamento, foi adotada em 4 investigações (21%) (Phillips *et al.*, 2010; Phillips *et al.*, 2012; Teixeira *et al.*, 2017; Teixeira *et al.*, 2023). Sistemas baseados em armadilhas de sorvente como método principal de retenção dos compostos foram descritos em 2 estudos (11%) (Saktiawati *et al.*, 2019; Bijker *et al.*, 2024). Métodos específicos adicionais incluíram coleta por máscara facial modificada (Meiwes *et al.*, 2024), amostrador do tipo *cyclone* para partículas respiratórias (Chen *et al.*, 2022), cartão de captura com superfície de nanocarbono (Badola *et al.*, 2023), saco plástico selado com válvula unidirecional (Mohamed *et al.*, 2017), teste respiratório metabólico com ¹³C-ureia (Alfahdawi *et al.*, 2025) e coleta de EBC por meio de R-tube™ (Mosquera-Restrepo *et al.*, 2022), cada um correspondendo a 1 estudo (5%).

4.6 DESEMPENHO DOS TESTES

Dos 19 estudos incluídos, 17 (89%) reportaram simultaneamente valores de sensibilidade e especificidade. Entre esses, 11 (58% do total) apresentaram dados completos acompanhados de intervalos de confiança de 95% (IC95%), permitindo representação gráfica detalhada dos resultados.

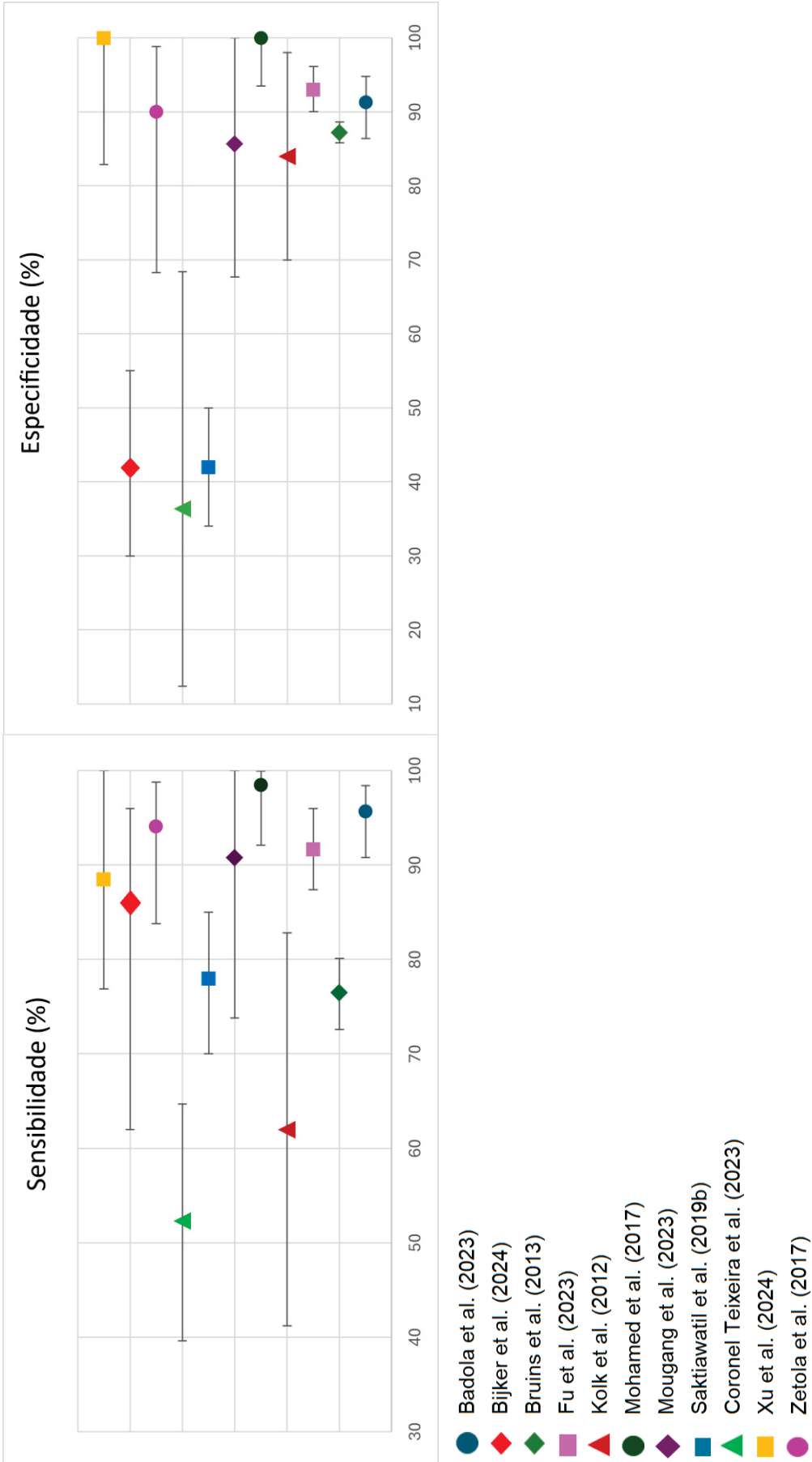
Os valores de sensibilidade variaram de 52,3% a 98,5%, enquanto a especificidade oscilou entre 36,4% e 100%, evidenciando ampla heterogeneidade entre as diferentes plataformas analíticas avaliadas. A síntese completa dos valores reportados, incluindo sensibilidade, especificidade e IC95%, encontra-se apresentada no APÊNDICE 4. A FIGURA 3 ilustra a variação desses parâmetros entre os estudos incluídos.

O VPP variou de 28,9% em Xu *et al.* (2024) a 96,0% em Zetola *et al.* (2017), enquanto o VPN oscilou entre 69,9% em Coronel Teixeira *et al.* (2017) e 98,2% em Mougang *et al.* (2023).

A acurácia diagnóstica variou de 44,6% em Coronel Teixeira *et al.* (2023) a 99,2% em Mosquera-Restrepo *et al.* (2022). Mohamed *et al.* (2017) e Mosquera-Restrepo *et al.* (2022) reportaram acurácia superior a 96,0%.

Os valores AUC oscilaram entre 0,40 (Coronel Teixeira *et al.*, 2023) e 1,00. Quatro estudos reportaram AUC igual a 1,00: Beccaria *et al.* (2019), Fu *et al.* (2023), Chen *et al.* (2022) e Mosquera-Restrepo *et al.* (2022). O estudo de Alfahdawi, Abdulateef e Eyada (2025) também reportou AUC igual a 1,00, conforme descrito pelos autores.

FIGURA 3 – RESULTADOS DE SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE DOS ESTUDOS INCLUIDOS COM RESPECTIVOS IC 95%



FONTE: A autora (2025).

4.7 ADERÊNCIA AO PERFIL DE PRODUTO-ALVO DA OMS

A aderência das tecnologias identificadas foi analisada com base nos critérios definidos no *Target Product Profile* 2024 da OMS para testes de triagem da TB não baseados em escarro (Organização Mundial da Saúde, 2024b), considerando-se os limiares mínimos de sensibilidade conforme a categoria operacional do teste. A classificação atribuída a cada estudo e o respectivo cumprimento desses critérios estão apresentados na TABELA 2.

Entre os 19 estudos incluídos, nenhum apresentou desempenho compatível com os parâmetros definidos para testes confirmatórios. No âmbito dos testes de triagem classificados como *near*-POC, apenas Mohamed *et al.* (2017) atingiu simultaneamente os limiares mínimos de sensibilidade e especificidade previstos para essa categoria operacional. Entretanto, o estudo não reportou tempo de resposta ≤ 2 horas e não incluiu PVHIV.

Diversos estudos classificados como *near*-POC atingiram o limiar mínimo de sensibilidade para triagem, mas não cumpriram simultaneamente o critério mínimo de especificidade. O tempo para obtenção de resultados ≤ 2 horas foi reportado de forma limitada entre os estudos, e nenhum atendeu concomitantemente a todos os critérios mínimos de desempenho e operacionais estabelecidos no TPP 2024.

Entre os estudos que incluíram PVHIV, nenhum alcançou simultaneamente os dois limiares mínimos de desempenho diagnóstico exigidos para testes de triagem. Todos utilizaram amostras respiratórias não invasivas, atendendo ao critério relacionado ao uso de matriz alternativa ao escarro. Informações detalhadas sobre requisitos operacionais adicionais, como especificações de instrumentação, fonte de energia e condições ambientais de operação, foram reportadas de forma heterogênea entre os estudos.

TABELA 2 - CONFORMIDADE DOS ESTUDOS INCLUÍDOS COM OS CRITÉRIOS DO PERFIL DE PRODUTO-ALVO DA OMS PARA TRIAGEM DA TUBERCULOSE – 2024

Estudo	Categoria operacional	Sensibilidade	Especificidade	Resultado ≤ 2 h	Inclusão PVHIV
Alfahdawi; Abdulateef; Eyada (2025)	☐	☐	☐	☐	☐
Badola <i>et al.</i> (2023)	Near-POC	☒	☒	☒	☒
Beccaria <i>et al.</i> (2019)	☐	☐	☐	☐	☐
Bijker <i>et al.</i> (2024)	Near-POC	☒	☒	☒	☒
Bruins <i>et al.</i> (2013)	Near-POC	☒	☒	☒	☒
Chen <i>et al.</i> (2022)	☐	☐	☐	☐	☐
Coronel Teixeira <i>et al.</i> (2017)	Near-POC	☒	☒	☒	☒
Coronel Teixeira <i>et al.</i> (2023)	Near-POC	☒	☒	☒	☒
Fu <i>et al.</i> (2023)	☐	☐	☐	☐	☐
Kolk <i>et al.</i> (2012)	☐	☐	☐	☐	☐
Meiwes <i>et al.</i> (2024)	☐	☐	☐	☐	☐
Mohamed <i>et al.</i> (2017)	Near-POC	☒	☒	☒	☒
Mosquera-Restrepo <i>et al.</i> (2022)	☐	☐	☐	☐	☐
Mougang <i>et al.</i> (2023)	Near-POC	☒	☒	☒	☒
Phillips <i>et al.</i> (2010)	☐	☐	☐	☐	☐
Phillips <i>et al.</i> (2012)	Near-POC	☒	☒	☒	☒
Saktiawatil <i>et al.</i> (2019b)	Near-POC	☒	☒	☒	☒
Xu <i>et al.</i> (2024)	☐	☐	☐	☐	☐
Zetola <i>et al.</i> (2017)	Near-POC	☒	☒	☒	☒

FONTE: A autora (2025).

Nota: ☒ = Critério atendido; ☒ = Critério não atendido; ☐ = Não aplicável.

Classificação operacional conforme TPP 2024: POC (uso no ponto de cuidado sem infraestrutura laboratorial complexa); *near*-POC (instrumental operável em unidades clínicas sem laboratório completo); baixa complexidade (requer infraestrutura laboratorial básica); não aplicável (plataformas laboratoriais de alta complexidade, como espectrometria de massas).

Limiar mínimo de sensibilidade: $\geq 65\%$ (POC), $\geq 75\%$ (*near*-POC) e $\geq 80\%$ (baixa complexidade).

Limiar de especificidade: $>98\%$ para todas as categorias.

5 DISCUSSÃO

5.1 SÍNTESE DOS ACHADOS E QUALIDADE METODOLÓGICA

Esta revisão de escopo sintetizou os achados de 19 estudos primários que investigaram tecnologias avançadas e não invasivas para o diagnóstico da TB pulmonar por meio de amostras de ar exalado. Revisões anteriores, como as conduzidas por Chew; Yun; See (2025) e Saktiawati *et al.* (2019a), já haviam explorado esse campo, embora em geral apresentem limitações relacionadas à diversidade tecnológica contemplada e às características das populações analisadas. A revisão de Nguyen *et al.* (2019) também contribuiu para esse debate, com foco específico na TB resistente. Já o trabalho de Abdulgader *et al.* (2022) apresenta caráter narrativo, configurando reflexão crítica relevante, ainda que sem a sistematização metodológica de revisões estruturadas.

Embora essas análises tenham contribuído para o avanço do conhecimento, nenhuma incorporou avaliação crítica das evidências à luz dos TPP da OMS. Essa ausência é significativa, uma vez que os TPP estabelecem parâmetros globais para o desenvolvimento e implementação de novos diagnósticos, definindo critérios mínimos e ideais de desempenho, aplicabilidade em ponto de cuidado e adequação a populações prioritárias. Nesse sentido, a presente revisão buscou preencher essa lacuna ao mapear sistematicamente o panorama dos diagnósticos respiratórios, integrando a análise de desempenho ao alinhamento normativo com os TPP da OMS.

A avaliação metodológica dos estudos incluídos revelou variabilidade substancial quanto à qualidade do delineamento, definição das populações e aplicação dos padrões de referência, conforme sistematizado no APÊNDICE 3. A classificação foi conduzida com base nos domínios recomendados pelo *Cochrane Handbook for Diagnostic Test Accuracy Reviews* (Deeks *et al.*, 2023), contemplando especialmente a definição da população, o desenho de inclusão dos participantes (*single-gate*, *two-gate* ou *three-group*) e a estruturação do padrão de referência. Tais elementos são reconhecidos como determinantes centrais do risco de viés, da aplicabilidade clínica e da validade externa em estudos de acurácia diagnóstica.

A robustez das estimativas de desempenho relatadas mostrou-se diretamente associada ao delineamento adotado. Estudos com desenho *single-gate* tendem a refletir com maior fidelidade o cenário clínico real, uma vez que recrutam participantes

de uma mesma população com suspeita diagnóstica e aplicam fluxo uniforme de classificação. Em contraste, delineamentos *two-gate* (caso-controle) e *three-group*, embora úteis em fases exploratórias, ampliam o contraste clínico entre grupos e podem favorecer estimativas inflacionadas de sensibilidade e especificidade, conforme discutido no *Cochrane Handbook* (Deeks *et al.*, 2023). Essa ampliação artificial do contraste reduz a sobreposição de características entre indivíduos doentes e não doentes, aumentando o risco de viés de espectro e limitando a generalização para populações clínicas heterogêneas.

Além do desenho clínico, a heterogeneidade na aplicação do padrão de referência constitui um fator adicional de complexidade na interpretação dos resultados. A utilização de padrões compostos ou múltiplos, embora operacionalmente justificável em determinados contextos, pode introduzir inconsistências na classificação do status de doença e comprometer a comparabilidade entre investigações. Em estudos de acurácia diagnóstica, a uniformidade e transparência na definição do padrão de referência são fundamentais para assegurar validade interna e externa.

A heterogeneidade metodológica observada estende-se ainda às plataformas analíticas e aos fluxos de modelagem estatística. Variações nos protocolos de coleta, no controle ambiental, nas tecnologias de sensores e nos algoritmos de ML contribuem para discrepâncias relevantes entre estudos. Conforme demonstrado por Rodríguez-Pérez, Fernández e Marco (2018), modelos desenvolvidos exclusivamente com validação interna tendem a apresentar desempenho otimizado no conjunto de dados original, mas sofrem redução substancial quando aplicados a coortes independentes — fenômeno característico de *overfitting*. Esse ponto é reforçado por Maleki *et al.* (2022), que destacam a validação externa independente como etapa essencial para assegurar generalização e aplicabilidade clínica.

O achado de Coronel Teixeira *et al.* (2023), que observaram redução significativa de desempenho em validação externa de uma plataforma previamente desenvolvida, ilustra empiricamente essa fragilidade e evidencia o impacto do desenho metodológico na estabilidade das estimativas de acurácia.

Adicionalmente, a escassa descrição de justificativas formais de tamanho amostral e de planos estatísticos pré-especificados compromete a transparência metodológica e dificulta avaliação crítica da robustez analítica. Tais lacunas reforçam

a necessidade de maior rigor no desenho e no reporte de estudos de acurácia diagnóstica neste campo emergente.

Por fim, fatores pré-analíticos permanecem como fonte relevante de variabilidade. Alimentação recente, umidade ambiental, tempo de jejum e procedimentos de coleta podem modificar significativamente o perfil de VOC no ar exalado. Westphal *et al.* (2022) demonstraram que tais variáveis alteram substancialmente a composição do VOC respiratório, achado consistente com as recomendações de Kirwan *et al.* (2018), que defendem padronização rigorosa de protocolos de biobanco e processamento pré-analítico como condição essencial para assegurar reprodutibilidade em estudos metabolômicos e estudos baseados em *breathomics*.

Em conjunto, esses elementos indicam que, embora o campo dos diagnósticos respiratórios para TB tenha avançado expressivamente em termos tecnológicos, a consolidação de evidências clinicamente generalizáveis depende de harmonização metodológica, validação externa independente e controle rigoroso de variáveis pré-analíticas, reduzindo risco de viés, de *overfitting* e fortalecendo a validade externa das estimativas de desempenho diagnóstico.

5.2 DESEMPENHO, COMPARAÇÕES E APLICABILIDADE NO POC

Embora a padronização metodológica ainda represente um desafio relevante, os achados desta revisão indicam que algumas plataformas baseadas em ar exalado já alcançam níveis elevados de desempenho diagnóstico em condições experimentais controladas. Estudos como Badola *et al.* (2023), Fu *et al.* (2023), Mohamed *et al.* (2017), Mosquera-Restrepo *et al.* (2022), Zetola *et al.* (2017) e Alfahdawi, Abdulateef e Eyada (2025) reportaram estimativas de sensibilidade e especificidade superiores a 90% em suas amostras analisadas, aproximando-se dos parâmetros observados em testes moleculares consolidados. O Xpert MTB/RIF, por exemplo, apresentou sensibilidade agrupada de aproximadamente 89% e especificidade de 99% em estudos iniciais baseados em escarro (Boehme *et al.*, 2010).

Todavia, essa aproximação quantitativa deve ser interpretada com cautela. Diferentemente dos ensaios moleculares recomendados pela OMS, cuja incorporação foi precedida por validações multicêntricas estruturadas, os estudos baseados em ar exalado incluídos nesta revisão foram predominantemente conduzidos sob condições

experimentais controladas, com validação interna e, em diversos casos, com amostras selecionadas. A limitada realização de validações externas independentes reduz a estabilidade das estimativas de desempenho e restringe a extrapolação clínica para cenários de triagem populacional ou atenção primária.

Apesar dessas limitações, a natureza não invasiva das amostras respiratórias constitui vantagem operacional relevante. A coleta de ar exalado elimina a dependência de expectoração, que pode ser inviável em proporção significativa de indivíduos com suspeita de TB pulmonar, particularmente crianças pequenas, idosos e PVHIV. Nesse contexto, mesmo quando o desempenho não atinge os limiares exigidos para confirmação diagnóstica, tais tecnologias podem desempenhar papel complementar em estratégias de triagem inicial, reduzindo barreiras logísticas e ampliando o acesso ao rastreio.

À luz do *Target Product Profiles for Tuberculosis Diagnostics* (Organização Mundial da Saúde, 2024b), observa-se que parte das tecnologias avaliadas atingiu os limiares mínimos de sensibilidade estabelecidos para suas respectivas categorias operacionais. Nenhuma das plataformas foi efetivamente classificada como POC segundo a definição operacional do TPP 2024, evidenciando que todas ainda dependem, em maior ou menor grau, de infraestrutura técnica e suporte operacional. Entre os estudos classificados como *near*-POC, apenas Mohamed *et al.* (2017) cumpriu simultaneamente os limiares mínimos de sensibilidade e especificidade definidos pelo TPP 2024. Entretanto, o estudo não atendeu ao critério de tempo de resposta ≤ 2 horas e não incluiu PVHIV. Outros estudos, como Mougang *et al.* (2023), demonstraram sensibilidade compatível com uso em triagem e incluíram PVHIV, mas não atingiram o limiar mínimo de especificidade nem atenderam plenamente aos critérios operacionais previstos no TPP 2024.

Observa-se, portanto, que nenhum dos estudos avaliados cumpriu integralmente os parâmetros diagnósticos e operacionais definidos para as categorias *near*-POC ou de baixa complexidade. Esse descompasso reforça a distância entre desempenho experimental e aplicabilidade programática. De forma geral, embora algumas plataformas apresentem resultados promissores em condições controladas, sua consolidação como ferramentas incorporáveis aos sistemas de saúde dependerá de validação externa multicêntrica, avaliação em populações mais heterogêneas e demonstração consistente de viabilidade operacional compatível com as exigências programáticas para implementação em nível periférico.

5.3 LACUNAS DE VALIDAÇÃO, INCLUSÃO DE POPULAÇÕES PRIORITÁRIAS E VARIÁVEIS PRÉ-ANALÍTICAS

Técnicas de ML foram amplamente empregadas nas tecnologias analisadas, evidenciando o papel central dos modelos computacionais na interpretação de perfis de VOC. Contudo, observou-se predominância de estratégias de validação interna, com número limitado de estudos realizando validação externa independente. Em alguns casos, sequer foi descrita estratégia formal de validação.

Embora a validação interna seja apropriada nas fases exploratórias de desenvolvimento, sua utilização isolada restringe a avaliação da capacidade de generalização dos modelos. A ausência de validação externa aumenta o risco de *overfitting*, isto é, de ajuste excessivo do modelo às particularidades do conjunto de dados utilizado no treinamento, com desempenho artificialmente otimizado nesse contexto específico e potencialmente reduzido quando aplicado a populações independentes. Esse fenômeno compromete a estimativa real de acurácia diagnóstica e limita a validade externa dos achados, especialmente em estudos conduzidos em ambientes únicos ou com amostras clinicamente homogêneas. Como discutido por Maleki *et al.* (2022), estratégias de validação multicêntricas e independentes são etapa essencial para a transição de modelos baseados em ML do ambiente experimental para a prática clínica.

Além das limitações relacionadas à validação dos modelos, a representatividade populacional constitui ponto crítico. Embora parte dos estudos tenha incluído PVHIV — população prioritária segundo a OMS — essa inclusão foi heterogênea e, na maioria das vezes, não acompanhada de análises estratificadas robustas. Considerando que a coinfeção TB-HIV pode alterar carga bacilar, resposta inflamatória e perfil metabólico respiratório, a ausência de validações específicas nesse grupo compromete inferências sobre desempenho em cenários de alta prevalência de HIV.

Situação semelhante é observada nas populações pediátricas. Apesar do potencial particular das tecnologias respiratórias para crianças, sobretudo pela dificuldade frequente de produção de escarro, apenas dois estudos concentraram-se exclusivamente nesse grupo etário. A predominância de dados derivados de coortes adultas limita a extrapolação dos resultados para faixas etárias mais jovens e

evidencia a necessidade de validação diagnóstica específica por idade, especialmente em menores de cinco anos.

Outro aspecto ainda insuficientemente explorado refere-se às variáveis pré-analíticas. Estudos de metabolômica já demonstraram que fatores como dieta, jejum e atividade física afetam significativamente a composição de amostras biológicas, como o sangue (Yin; Lehmann; Xu, 2015). Embora esse conhecimento esteja consolidado em outras matrizes biológicas, sua incorporação sistemática aos protocolos de coleta de amostras respiratórias ainda é limitada. Fatores como ingestão alimentar recente, tabagismo, hidratação, umidade ambiental e variações no procedimento de coleta podem modificar o perfil de VOC detectado no ar exalado. Essas variáveis podem gerar elevada variabilidade intra e interpessoal, reduzindo a reprodutibilidade diagnóstica entre diferentes contextos e populações (Kirwan *et al.*, 2018; Westphal *et al.*, 2022).

Em conjunto, essas lacunas — validação externa limitada, sub-representação de populações prioritárias e controle inconsistente de variáveis pré-analíticas — configuram barreiras centrais à consolidação clínica dos diagnósticos baseados em ar exalado para TB pulmonar. A superação desses desafios demanda desenhos multicêntricos estruturados, inclusão deliberada de grupos vulneráveis e padronização rigorosa dos protocolos de coleta e processamento das amostras respiratórias, com vistas a fortalecer a validade externa e a aplicabilidade programática dessas tecnologias.

5.4 HETEROGENEIDADE TECNOLÓGICA, DESAFIOS DE PADRONIZAÇÃO E OPORTUNIDADES OPERACIONAIS

A heterogeneidade tecnológica identificada nesta revisão não constitui apenas uma limitação metodológica, mas reflete o estágio ainda pré-translacional do campo dos diagnósticos respiratórios aplicados à TB pulmonar. Como observado por Wilson (2016), os estudos com *e-nose* apresentam ampla variabilidade na configuração dos sensores, nos sistemas de calibração, nas estratégias de extração de características e nos algoritmos de classificação, o que compromete a comparabilidade inter-estudos e dificulta a consolidação de biomarcadores padronizados. Essa fragmentação estende-se também às abordagens espectrométricas e aos modelos computacionais

empregados, configurando um ecossistema tecnológico ainda disperso e com baixa interoperabilidade metodológica.

A diversidade observada nas estratégias de coleta de ar exalado constitui um dos principais fatores de heterogeneidade metodológica identificados nesta revisão. A utilização de diferentes interfaces — incluindo bolsas de amostragem, bocais com filtros, máscaras modificadas, armadilhas adsorventes e dispositivos específicos para condensado — implica variações no volume coletado, na fração alveolar efetivamente capturada, na etapa de pré-concentração e no potencial de contaminação ambiental. Tais diferenças podem influenciar diretamente o perfil de VOC detectados e, consequentemente, o desempenho dos modelos computacionais desenvolvidos.

Adicionalmente, a logística de processamento da amostra representa variável crítica no desempenho dessas tecnologias. Em parte dos estudos que utilizaram bolsas de amostragem, a coleta foi realizada no local de atendimento com posterior transporte para laboratórios de maior complexidade, onde ocorreram as etapas de pré-concentração e análise cromatográfica ou espectrométrica. Esse intervalo entre coleta e processamento pode introduzir alterações na composição química da amostra, incluindo adsorção de compostos às paredes do recipiente, difusão, degradação e influência de condições ambientais como temperatura e tempo de armazenamento. Em contraste, dispositivos com análise integrada e processamento imediato tendem a reduzir interferências pré-analíticas e preservar de forma mais estável o perfil molecular detectado. Essa distinção possui implicações diretas para a robustez do resultado e para a viabilidade de uso em cenários descentralizados, especialmente quando se considera a aplicabilidade no POC (Westphal *et al.*, 2022; Kirwan *et al.*, 2018).

Essa situação contrasta com o percurso de validação seguido por tecnologias moleculares baseadas em escarro. Tecnologias moleculares como o sistema Truenat e ensaios baseados em LAMP foram submetidas a avaliações clínicas multicêntricas progressivas antes de sua recomendação pela OMS (OMS, 2021), o que favoreceu a consolidação de evidências robustas de desempenho e viabilidade programática. A maioria das tecnologias de ar exalado, por sua vez — incluindo sistemas como o PEN3 e-nose e IMS — permanece predominantemente restrita a estudos unicêntricos conduzidos sob condições controladas. Essa assimetria evidencia não apenas diferença de maturidade tecnológica, mas também ausência de um pipeline estruturado de validação clínica progressiva.

No campo da metabolômica, Kirwan *et al.* (2018) já enfatizavam que a padronização de protocolos de coleta, armazenamento e processamento constitui pré-requisito para reprodutibilidade e escalabilidade de biomarcadores. A aplicação desses princípios ao contexto da *breathomics* aplicada à TB ainda é incipiente, o que contribui para a manutenção de resultados promissores, porém pouco generalizáveis.

Apesar desse cenário, a natureza não invasiva dos testes respiratórios representa vantagem operacional estratégica. A coleta de escarro permanece inviável em parcela relevante dos indivíduos com suspeita de TB — especialmente crianças, idosos e PVHIV — dificultando o diagnóstico oportuno em contextos de alta carga da doença (Luabeya *et al.*, 2019). A coleta de ar exalado, por outro lado, é simples, indolor e não requer manipulação de material biologicamente infectante, reduzindo riscos ocupacionais e barreiras logísticas. A integração com sensores portáteis e algoritmos de inteligência artificial amplia a possibilidade de descentralização diagnóstica, inclusive em cenários remotos, comunitários ou domiciliares (Rodríguez-Pérez; Fernández; Marco, 2018).

As atualizações mais recentes das diretrizes da OMS (2025) reforçam a substituição da baciloscopia de escarro por testes moleculares rápidos como método inicial de diagnóstico, incluindo novas classes de testes de amplificação de ácidos nucleicos (NAATs) de baixa complexidade, e destacam a importância do uso de amostras alternativas, como urina e fezes, em contextos nos quais a expectoração é inviável, especialmente em crianças e PVHIV. Esse direcionamento normativo evidencia não apenas a consolidação das plataformas moleculares como padrão inicial de cuidado, mas também uma reconfiguração da política diagnóstica global, orientada para maior sensibilidade e ampliação do acesso.

Embora a análise de ar exalado ainda não figure nas recomendações formais, a ênfase crescente na diversificação de matrizes biológicas indica um movimento regulatório favorável à incorporação de métodos não invasivos. Nesse contexto, os testes respiratórios baseados na detecção de VOC podem ser compreendidos como uma linha tecnológica em desenvolvimento, cujo avanço dependerá da superação da heterogeneidade metodológica atual e da consolidação de evidências robustas de desempenho clínico e aplicabilidade programática.

5.5 DESAFIOS E OPORTUNIDADES PARA PESQUISAS FUTURAS

Os estudos incluídos nesta revisão apresentaram heterogeneidade substancial nas abordagens analíticas, nos padrões de referência utilizados, nas populações avaliadas e na forma de relatar os desfechos diagnósticos, o que inviabilizou a realização de síntese quantitativa comparável. A predominância de investigações conduzidas em ambientes controlados, frequentemente com amostras selecionadas e validação externa limitada, restringe a inferência sobre desempenho em condições reais de uso. Além disso, a descrição inconsistente de variáveis pré-analíticas, critérios de inclusão e fluxos analíticos compromete a replicabilidade e dificulta a avaliação da viabilidade de implementação em serviços de saúde.

Essas limitações não devem ser interpretadas apenas como fragilidades metodológicas isoladas, mas como indicadores de que o campo dos diagnósticos respiratórios para TB ainda se encontra em estágio predominantemente exploratório. A consolidação de uma fase translacional mais robusta exigirá programas estruturados de pesquisa que articulem desenvolvimento tecnológico, validação clínica e avaliação programática.

Entre as prioridades para investigações futuras destacam-se: validação multicêntrica em diferentes contextos epidemiológicos; padronização mínima de protocolos de coleta e processamento de amostras respiratórias; harmonização das métricas de desempenho, com relato sistemático de intervalos de confiança e demais parâmetros de acurácia; e inclusão deliberada de populações prioritárias, como crianças e PVHIV. A adoção de desenhos prospectivos com fluxos diagnósticos alinhados à prática assistencial real será fundamental para estimar desempenho com maior validade externa.

Outro eixo estratégico envolve a integração entre desempenho diagnóstico e viabilidade operacional. Estudos subsequentes deverão incorporar análises relacionadas ao tempo para obtenção do resultado, requisitos de infraestrutura, necessidade de calibração periódica, estabilidade dos dispositivos sob diferentes condições ambientais e aceitabilidade pelos usuários. Avaliações de custo-efetividade e de impacto nos fluxos de triagem e encaminhamento também serão essenciais para subsidiar decisões regulatórias e programáticas no âmbito dos programas nacionais de controle da TB.

Adicionalmente, limitações linguísticas e restrições de indexação podem ter contribuído para a sub-representação de evidências oriundas de regiões com alta carga da doença. O fortalecimento de redes colaborativas internacionais e a ampliação da transparência no relato de resultados, incluindo achados negativos ou neutros, poderão reduzir vieses e qualificar o corpo de evidências disponível.

Apesar desses desafios, esta revisão de escopo foi conduzida de acordo com diretrizes metodológicas consolidadas e oferece uma análise estruturada e comparativa das tecnologias atualmente investigadas para o diagnóstico da TB por ar exalado. Ao sistematizar lacunas metodológicas e desafios de padronização, o presente estudo contribui para a definição de agendas de pesquisa mais consistentes e para o amadurecimento científico desse campo emergente.

Os achados sistematizados nesta dissertação subsidiaram a elaboração de artigo científico publicado em periódico internacional indexado, cuja versão final encontra-se apresentada no Apêndice 5.

6 CONCLUSÃO

Esta revisão de escopo analisou de forma sistemática as tecnologias emergentes baseadas em amostras de ar exalado para o diagnóstico da TB pulmonar, mapeando matrizes respiratórias, plataformas analíticas e abordagens computacionais atualmente empregadas. Foram identificadas múltiplas estratégias diagnósticas, incluindo *e-nose*, técnicas de MS e métodos imunológicos, frequentemente associadas a modelos de ML para reconhecimento de padrões moleculares.

Os estudos avaliados demonstraram variação relevante nos parâmetros de desempenho diagnóstico, com parte das investigações atendendo aos critérios mínimos estabelecidos pela OMS para testes de triagem. Entretanto, nenhuma tecnologia, até o momento, demonstrou cumprimento simultâneo e consistente dos critérios mínimos de desempenho e dos requisitos operacionais definidos nos *Target Product Profiles* da OMS (2024b). A heterogeneidade metodológica, a limitada validação externa e a ausência de padronização pré-analítica constituem obstáculos significativos à consolidação dessas tecnologias em cenários clínicos. Adicionalmente, a sub-representação de populações prioritárias, como PVHIV e crianças, e a escassez de avaliações em condições reais de uso restringem a generalização dos achados.

Embora o campo apresente crescimento consistente e incorpore avanços analíticos e computacionais relevantes, a consolidação translacional dessas plataformas dependerá da produção de evidências robustas e comparáveis, obtidas por meio de validações multicêntricas independentes e protocolos metodologicamente harmonizados. Aspectos relacionados ao tempo para obtenção do resultado, requisitos de infraestrutura, estabilidade operacional e integração em fluxos de triagem no ponto de cuidado deverão ser considerados de forma sistemática em pesquisas futuras.

Nesse contexto, as abordagens diagnósticas baseadas na análise de VOC e bioaerossóis configuram uma linha tecnológica promissora, porém ainda em consolidação científica, cujo avanço dependerá da superação das fragilidades metodológicas atualmente identificadas. O fortalecimento dessas evidências poderá contribuir para ampliar estratégias diagnósticas não invasivas nos programas de

controle da TB, especialmente em cenários nos quais a coleta de escarro é limitada ou inviável.

REFERÊNCIAS

- ABDULGADER, S. M.; OKUNOLA, A. O.; NDLANGALAVU, G. *et al.* Diagnosing tuberculosis: what do new technologies allow us to (not) do? **Respiration**, v. 101, n. 9, p. 797–813, 2022.
- ALFAHDAWI, M. A.; ABDULATEEF, Y. M.; EYADA, H. N. The diagnostic reliability of a novel 13-carbon urea breath test in the identification of an active pulmonary tuberculosis. **Egyptian Journal of Medical Microbiology**, v. 34, n. 1, p. 1396, 2025. DOI: 10.21608/ejmm.2025.342394.1396.
- AUTOMERIS. *WebPlotDigitizer – Version 4.6*. 2023. Disponível em: <https://automeris.io/WebPlotDigitizer>. Acesso em: 17 ago. 2025.
- BADOLA, M.; AGRAWAL, A.; ROY, D.; SINHA, R.; GOYAL, A.; JEET, N. Volatile organic compound identification-based tuberculosis screening among TB suspects: a diagnostic accuracy study. **Advances in Respiratory Medicine**, v. 91, n. 4, p. 301–309, 2023. DOI: 10.3390/arm91040024.
- BAXTER, A. G. **Louis Pasteur’s beer of revenge**. *Nature Reviews Immunology*, v. 1, n. 12, p. 229–232, dez. 2001.
- BECCARIA, M.; BOBAK, C.; MAITSHOTLO, B.; MELLORS, T. R.; PURCARO, G.; FRANCHINA, F. A.; REES, C. A.; NASIR, M.; BLACK, A.; HILL, J. E. Exhaled human breath analysis in active pulmonary tuberculosis diagnostics by comprehensive gas chromatography-mass spectrometry and chemometric techniques. **Journal of Breath Research**, v. 13, n. 1, p. 016005, 2019. DOI: 10.1088/1752-7163/aae80e.
- BECCARIA, M.; MELLORS, T. R.; PETION, J. S. *et al.* Preliminary investigation of human exhaled breath for tuberculosis diagnosis by multidimensional gas chromatography–time-of-flight mass spectrometry and machine learning. **Journal of Chromatography B**, v. 1074-1075, p. 46–50, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2018.01.004>.
- BELIZÁRIO, J. E.; FAINTUCH, J.; MALPARTIDA, M. G. Breath biopsy and discovery of exclusive volatile organic compounds for diagnosis of infectious diseases. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 10, 564194, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.564194>.
- BIJKER, E. M.; SMITH, J. P.; MCHEMBERE, W.; MCCARTHY, K. D.; OORD, H.; GERRITSEN, J. W.; CLICK, E. S.; CAIN, K.; SONG, R. Exhaled breath analysis: a promising triage test for tuberculosis in young children. **Tuberculosis (Edinb)**, v. 142, p. 102566, 2024. DOI: 10.1016/j.tube.2024.102566.
- BLOOM, B. R.; ATUN, R.; COHEN, T.; DYE, C.; FRASER, H.; GOMEZ, G. B.; *et al.* Tuberculosis. In: HOLMES, K. K.; BERTOZZI, S.; BLOOM, B. R.; JHA, P. (ed.). *Major infectious diseases*. 3. ed. Washington, DC: The International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank, 2017. cap. 11.

BOEHME, C. C.; NABETA, P.; HILLEMANN, D.; NICOL, M. P.; SHENAI, S.; KRAPP, F.; ALLEN, J.; *et al.* Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. **The New England Journal of Medicine**, v. 363, n. 11, p. 1005-1015, 2010. DOI: 10.1056/NEJMoa0907847.

BRUINS, M.; RAHIM, Z.; BOS, A.; VAN DE SANDE, W. W. J.; ENDTZ, H. Ph.; VAN BELKUM, A. Diagnosis of active tuberculosis by e-nose analysis of exhaled air. **Tuberculosis (Edinb)**, v. 93, n. 2, p. 232–238, 2013. DOI: 10.1016/j.tube.2012.10.002.

CHEN, D.; BRYDEN, N. A.; BRYDEN, W. A.; *et al.* Non-volatile organic compounds in exhaled breath particles correspond to active tuberculosis. **Scientific Reports**, v. 12, p. 7919, 2022. DOI: 10.1038/s41598-022-12018-6.

CHEW, N.; YUN, S.; SEE, K. C. Diagnostic accuracy of breath tests to detect pulmonary tuberculosis: a systematic review. **Lung**, v. 203, n. 1, p. 26, 2025. DOI: 10.1007/s00408-024-00779-y.

CORONEL TEIXEIRA, R.; RODRÍGUEZ, M.; JIMÉNEZ DE ROMERO, N.; BRUINS, M.; GÓMEZ, R.; YNTEMA, J. B.; CHAPARRO ABENTE, G.; GERRITSEN, J. W.; WIEGERINCK, W.; PÉREZ BEJERANO, D.; MAGIS-ESCURRA, C. The potential of a portable, point-of-care electronic nose to diagnose tuberculosis. **Journal of Infection**, v. 75, n. 5, p. 330-337, nov. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2017.08.003>.

CORONEL TEIXEIRA, R.; GÓMEZ, L.; GONZÁLEZ, E.; JIMÉNEZ DE ROMERO, N.; GONZÁLEZ, F.; AGUIRRE, S.; BOEREE, M.; JANSSEN, R.; MAGIS-ESCURRA, C. The accuracy of an electronic nose to diagnose tuberculosis in patients referred to an expert centre. **PLoS One**, v. 18, n. 2, e0276045, 2023. DOI: 10.1371/journal.pone.0276045.

DEEKS, J. J. *et al.* (orgs.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy*. Versão 2.0. [S.l.]: **Cochrane**, 2023.

DIAS OM. Da teoria microbiana ao surgimento da penicilina. In: *História das doenças infecciosas*. São Paulo: **Atheneu**; 2016.

FIGUEIREDO, A. M. *História da microbiologia*. São Paulo: **Manole**, 1995.

FLEMING, A. La penicillina. **Recenti Progressi in Medicina**, v. 106, n. 6, p. 285–290, jun. 2015.

FU, L.; WANG, L.; WANG, H.; *et al.* A cross-sectional study: a breathomics based pulmonary tuberculosis detection method. **BMC Infectious Diseases**, v. 23, p. 148, 2023. DOI: 10.1186/s12879-023-08112-3.

HIGGINS, J. P. T.; THOMAS, J.; CHANDLER, J. *et al.* Cochrane handbook for systematic reviews of diagnostic test accuracy. Version 2. London: **Cochrane**, 2022. Disponível em: <https://methods.cochrane.org/sdt/handbook-dta-reviews>.

- KIRWAN, J. A.; BRENNAN, L.; BROADHURST, D.; FIEHN, O.; CASCANTE, M.; DUNN, W. B.; SCHMIDT, M. A.; VELAGAPUDI, V. Preanalytical processing and biobanking procedures of biological samples for metabolomics research: a white paper, community perspective (for "Precision Medicine and Pharmacometabolomics Task Group" – The Metabolomics Society Initiative). **Clin Chem**, v. 64, n. 8, p. 1158–1182, ago. 2018. DOI: 10.1373/clinchem.2018.287045.
- KOLK, A. H. J.; VAN BERKEL, J. J. B. N.; CLAASSENS, M. M.; WALTERS, E.; KUIJPER, S.; DALLINGA, J. W.; VAN SCHOOTEN, F. J. Breath analysis as a potential diagnostic tool for tuberculosis. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 16, n. 6, p. 777–782, 2012. DOI: 10.5588/ijtld.11.0576.
- KRILAVICIUTE, A.; LEJA, M.; KOPP-SCHNEIDER, A.; BARASH, O.; KHATIB, S.; AMAL, H.; BROZA, Y. Y.; POLAKA, I.; PARSHUTIN, S.; RUDULE, A.; *et al.* Associations of diet and lifestyle factors with common volatile organic compounds in exhaled breath of average-risk individuals. **J Breath Res**, v. 13, n. 2, p. 026006, 2019. DOI: 10.1088/1752-7163/aaf3dc.
- KUO, T. C.; TAN, C. E.; WANG, S. Y.; LIN, O. A.; SU, B. H.; HSU, M. T.; LIN, J.; CHENG, Y. Y.; CHEN, C. S.; YANG, Y. C.; CHEN, K. H.; LIN, S. W.; HO, C. C.; KUO, C. H.; TSENG, Y. J. Human Breathomics Database. **Database** (Oxford), v. 2020, p. baz139, 2020. DOI: 10.1093/database/baz139.
- LAWN, S. D.; ZUMLA, A. I. Tuberculosis. **Lancet**, v. 378, n. 9785, p. 57-72, 2011. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62173-3.
- LUABEYA, A. K.; WOOD, R. C.; SHENJE, J.; FILANDER, E.; ONTONG, C.; MABWE, S.; AFRICA, H.; NGUYEN, F. K.; OLSON, A.; WEIGEL, K. M.; JONES-ENGEL, L.; HATHERILL, M.; CANGELOSI, G. A. Noninvasive detection of tuberculosis by oral swab analysis. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 57, 2019. doi: 10.1128/jcm.01847-18.
- MALEKI, F.; OVENS, K.; GUPTA, R.; REINHOLD, C.; SPATZ, A.; FORGHANI, R. Generalizability of machine learning models: quantitative evaluation of three methodological pitfalls. **arXiv**, 2022. DOI: 10.48550/arXiv.2202.01337.
- MCGOWAN, J.; SAMPSON, M.; SALZWEDEL, D. M.; COGO, E.; FOERSTER, V.; LEFEBVRE, C. Reporting scoping reviews—PRISMA-ScR extension. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 123, p. 177–179, 2020.
- MEIWES, L.; KONTSEVAYA, I.; CHESOV, D.; KULCIŹKAIA, S.; DREYER, V.; HILLEMANN, D.; DLAMINI, Q.; WILLIAMS, C.; BARER, M.; BRINKMANN, F.; KRÜGER, R.; THEE, S.; KAY, A.; MANDALAKAS, A. M.; LANGE, C. Whispers in the wind: face mask sampling for Mycobacterium tuberculosis detection in children with pulmonary tuberculosis. **J Infect Dis**, v. 230, n. 6, p. 1510-1517, 16 dez. 2024. DOI: 10.1093/infdis/jiae282.
- MOCHANKANA, K.; MASEKELA, R. A critical perspective on paediatric pulmonary tuberculosis and diagnostic advancements. **African Journal of Thoracic and Critical Care Medicine**, v. 30, 2024.

MOHAMED, E. I.; MOHAMED, M. A.; MOUSTAFA, M. H.; ABDEL-MAGEED, S. M.; MORO, A. M.; BAESS, A. I.; EL-KHOLY, S. M. Qualitative analysis of biological tuberculosis samples by an electronic nose-based artificial neural network. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 21, n. 7, p. 810-817, 2017. DOI: 10.5588/ijtld.16.0677.

MOSQUERA-RESTREPO, S. F.; ZUBEROGOÏTIA, S.; GOUXETTE, L.; LAYRE, E.; GILLERON, M.; STELLA, A.; RENGEL, D.; BURLET-SCHILTZ, O.; CARO, A. C.; GARCIA, L. F.; SEGURA, C.; PELÁEZ JARAMILLO, C. A.; ROJAS, M.; NIGOU, J. A. Mycobacterium tuberculosis fingerprint in human breath allows tuberculosis detection. **Nat Commun**, v. 13, n. 1, p. 7751, 2022. DOI: 10.1038/s41467-022-35453-5.

MOUGANG Y. C. KETCHANJI; MANGAMBA L. M. ENDALE; CAPUANO, R.; CICCACCI, F.; CATINI, A.; PAOLESSE, R.; NGAHANE, H. B. MBATCHOU; PALOMBI, L.; DI NATALE, C. On-field test of tuberculosis diagnosis through exhaled breath analysis with a gas sensor array. **Biosensors (Basel)**, v. 13, n. 5, p. 570, 22 maio 2023. DOI: 10.3390/bios13050570.

NGUYEN, T. N. A.; ANTON-LE BERRE, V.; BAÑULS, A. L.; NGUYEN, T. V. A. Molecular diagnosis of drug-resistant tuberculosis: a literature review. **Frontiers in Microbiology**, v. 10, p. 794, 16 abr. 2019. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00794.

NIJMAN, L. W.; CRISTESCU, S. M.; JANSEN, R. S. Broadening the diagnostic landscape of Mycobacterium tuberculosis infection: analyzing exhaled breath. **Journal of Breath Research**, v. 19, n. 3, p. 034001, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1088/1752-7163/adcfba>.

NURPUTRA, D. K.; KUSUMAATMAJA, A.; HAKIM, M. S.; HIDAYAT, S. N.; JULIAN, T.; SUMANTO, B.; MAHENDRADHATA, Y.; SAKTIAWATI, A. M. I.; WASISTO, H. S.; TRIYANA, K. Fast and noninvasive electronic nose for sniffing out COVID-19 based on exhaled breath-print recognition. **NPJ Digital Medicine**, v. 5, art. 115, 16 ago. 2022. DOI: 10.1038/s41746-022-00661-2.

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS. Declaração política da Reunião de Alto Nível da Assembleia Geral sobre o combate à tuberculose. Nova Iorque: **ONU**, 2023.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. BCG vaccines: WHO position paper – February 2018. **Wkly Epidemiol Rec**, v. 93, n. 8, p. 73–96, 2018.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. *Global tuberculosis report 2024*. Genebra: **OMS**, 2024a.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. *High-priority target product profiles for new TB diagnostics*. Genebra: **OMS**, 2014a.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Target Product Profiles for Tuberculosis Diagnostics. Genebra: **OMS**, 2024b.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. *WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: Diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update*. Genebra: **OMS**, 2021.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. *WHO End TB Strategy and Target Product Profiles*. Genebra: **OMS**, 2014b.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. *WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: Diagnosis - tuberculosis infection and disease*. Genebra: **OMS**, 2025.

OUZZANI, M.; HAMMADY, H.; FEDOROWICZ, Z.; ELMAGARMID, A. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic Reviews**, v. 5, n. 1, p. 210, 2016. DOI: 10.1186/s13643-016-0384-4.

PETERS, M. D. J.; GODFREY, C. M.; MCINERNEY, P.; MUNN, Z.; TRICCO, A. C.; KHALIL, H. Scoping reviews. In: AROMATARIS, E.; MUNN, Z. (ed.). *JBIManual for Evidence Synthesis*. Adelaide: **JBIM**, 2024. Disponível em: <https://synthesismanual.jbi.global>.

PHILLIPS, M.; BASA-DALAY, V.; BOTHAMLEY, G.; CATANEO, R. N.; LAM, P. K.; NATIVIDAD, M. P.; SCHMITT, P.; WAI, J. Breath biomarkers of active pulmonary tuberculosis. **Tuberculosis (Edinburgh)**, v. 90, n. 2, p. 145-151, mar. 2010. DOI: 10.1016/j.tube.2010.01.003.

PHILLIPS, M.; BASA-DALAY, V.; BLAIS, J.; BOTHAMLEY, G.; CHATURVEDI, A.; MODI, K. D.; PANDYA, M.; NATIVIDAD, M. P.; PATEL, U.; RAMRAJE, N. N.; SCHMITT, P.; UDWADIA, Z. F. Point-of-care breath test for biomarkers of active pulmonary tuberculosis. **Tuberculosis (Edinburgh)**, v. 92, n. 4, p. 314-320, jul. 2012. DOI: 10.1016/j.tube.2012.04.002.

PHILLIPS, M.; CATANEO, R. N.; CONDOS, R.; RING ERICKSON, G. A.; GREENBERG, J.; LA BOMBARDI, V.; MUNAWAR, M. I.; TIETJE, O. Volatile biomarkers of pulmonary tuberculosis in the breath. **Tuberculosis (Edinburgh)**, v. 87, n. 1, p. 44-52, jan. 2007. DOI: 10.1016/j.tube.2006.03.004.

RODRÍGUEZ-PÉREZ, R.; FERNÁNDEZ, L.; MARCO, S. Overoptimism in cross-validation when using partial least squares-discriminant analysis for omics data: a systematic study. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 410, n. 23, p. 5981–5992, set. 2018. DOI: 10.1007/s00216-018-1217-1.

SAKTIWATI, A. M. I.; PUTERA, D. D.; SETYAWAN, A.; MAHENDRADHATA, Y.; VAN DER WERF, T. S. Diagnosis of tuberculosis through breath test: a systematic review. **EBioMedicine**, v. 46, p. 202-214, ago. 2019a. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.07.056.

SAKTIWATI, A. M. I.; STIENSTRA, Y.; SUBRANTO, Y. W.; RINTISWATI, N.; SUMARDI; GERRITSEN, J.-W.; OORD, H.; AKKERMAN, O. W.; VAN DER WERF, T. S. Sensitivity and specificity of an electronic nose in diagnosing pulmonary tuberculosis among patients with suspected tuberculosis. **PLoS One**, v. 14, n. 6, e0217963, 2019b. DOI: 10.1371/journal.pone.0217963.

SUBALI, A. D.; WIYONO, L.; YUSUF, M.; ZAKY, M. F. A. The potential of volatile organic compounds-based breath analysis for COVID-19 screening: a systematic review & meta-analysis. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 102, n. 2, p. 115589, fev. 2022. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2021.115589.

TRICCO, A. C.; *et al.* PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. **Annals of Internal Medicine**, v. 169, n. 7, p. 467–473, 2 out. 2018.

WATTAL, C.; RAVEENDRAN, R. Newer diagnostic tests and their application in pediatric TB. **Indian Journal of Pediatrics**, [S.l.]: Springer, v. 86, n. 5, p. 441–447, maio 2019. DOI: 10.1007/s12098-018-2811-0.

WESTPHAL, K.; DUDZIK, D.; WASZCZUK-JANKOWSKA, M.; GRAFF, B.; NARKIEWICZ, K.; MARKUSZEWSKI, M. Common strategies and factors affecting off-line breath sampling and volatile organic compounds analysis using thermal desorption-gas chromatography-mass spectrometry (TD-GC-MS). **Metabolites**, v. 13, n. 1, p. 8, 2022. DOI: 10.3390/metabo13010008.

WILSON, A. D.; BAIETTO, M. Applications and advances in electronic-nose technologies. **Sensors (Basel)**, v. 9, n. 7, p. 5099–5148, 2009. DOI: 10.3390/s90705099.

WILSON, A. Recent progress in the design and clinical development of electronic-nose technologies. **Nanobiosensors in Disease Diagnosis**, v. 5, p. 15–27, 2016. DOI: 10.2147/NDD.S66278.

YIN, P.; LEHMANN, R.; XU, G. Effects of pre-analytical processes on blood samples used in metabolomics studies. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 407, n. 17, p. 4879–4892, jul. 2015. DOI: 10.1007/s00216-015-8565-x.

XU, R.; ZHANG, Y.; LI, Z.; HE, M.; LU, H.; LIU, G.; YANG, M.; FU, L.; CHEN, X.; DENG, G.; WANG, W. Breathomics for diagnosing tuberculosis in diabetes mellitus patients. **Frontiers in Molecular Biosciences**, v. 11, p. 1436135, 13 ago. 2024. DOI: 10.3389/fmolb.2024.1436135.

ZETOLA, N. M.; MODONGO, C.; MATSIRI, O.; TAMUHLA, T.; MBONGWE, B.; MATLHAGELA, K.; SEPAKO, E.; CATINI, A.; SIRUGO, G.; MARTINELLI, E.; PAOLESSE, R.; DI NATALE, C. Diagnosis of pulmonary tuberculosis and assessment of treatment response through analyses of volatile compound patterns in exhaled breath samples. **Journal of Infection**, v. 74, n. 4, p. 367–376, 2017. DOI: 10.1016/j.jinf.2016.12.006.

GLOSSÁRIO

Adaptive Boosting (AdaBoost): método de aprendizado de máquina do tipo *ensemble* (conjunto) que combina múltiplos classificadores fracos para formar um classificador forte, aumentando o desempenho preditivo.

IA-based: abordagem baseada em inteligência artificial, geralmente utilizando aprendizado supervisionado ou não supervisionado; o algoritmo específico não foi informado.

Artificial Neural Network (ANN): modelo computacional inspirado na estrutura do cérebro humano, utilizado para detectar padrões complexos.

Bioaerossol: fração de partículas exaladas coletadas diretamente do ar expirado, geralmente contendo gotículas ou conteúdo microbiano.

Decision Tree (DT): algoritmo de aprendizado supervisionado baseado em árvore, utilizado para tarefas de classificação.

DNA Mtb: detecção de material genético do *Mycobacterium tuberculosis*.

Electronic Nose (e-nose): matriz de sensores não específicos que gera sinais compostos (“impressões respiratórias”), analisados por reconhecimento de padrões ou algoritmos de aprendizado de máquina.

Exhaled Breath Aerosol (EBA): partículas finas expelidas durante a respiração, coletadas para análise diagnóstica.

Exhaled Breath Condensate (EBC): amostra líquida obtida pela condensação do ar exalado, utilizada para análise de compostos não voláteis.

Extreme Gradient Boosting (XGBoost): método altamente eficiente de aprendizado de máquina baseado em árvores de decisão com reforço de gradiente.

Fast Ion Mobility Spectrometry (Fast IMS) – Variante otimizada do IMS convencional que utiliza design aprimorado do tubo de mobilidade e eletrônica de aquisição de alta velocidade, reduzindo significativamente o tempo de análise para microssegundos ou poucos milissegundos. Essa abordagem possibilita medições com alta resolução temporal, capturando variações rápidas na composição química de uma única expiração e aumentando a aplicabilidade em contextos de diagnóstico no ponto de cuidado.

Gas Chromatography–Mass Spectrometry (GC–MS/MS): cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (ex.: GC–TOF–MS, GC×GC–TOF–MS), utilizada para identificação de VOC.

Identified VOC: compostos orgânicos voláteis que foram identificados quimicamente por técnicas analíticas, como espectrometria de massas.

Imunoensaio: método de detecção de proteínas ou antígenos relacionados à resposta imune, utilizando anticorpos específicos, geralmente aplicado ao EBC.

Ion Mobility Spectrometry (IMS): técnica analítica que separa íons no estado gasoso de acordo com a sua mobilidade em um campo elétrico, a qual depende do tamanho, forma e carga molecular. É amplamente utilizada para detectar traços de compostos voláteis, incluindo biomarcadores no ar exalado. O tempo típico de separação ocorre na escala de milissegundos, permitindo análises rápidas e sensíveis em aplicações clínicas e ambientais.

k-Nearest Neighbors (k-NN): algoritmo de classificação que atribui rótulos com base nos dados mais próximos no espaço de características.

Linear Discriminant Analysis (LDA): técnica que encontra combinações lineares de variáveis que melhor separam diferentes classes.

Lipoarabinomannan (LAM): glicolipídio presente na parede celular do *Mycobacterium tuberculosis*, utilizado em testes imunológicos.

Liquid Chromatography –Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS): técnica que combina cromatografia líquida com espectrometria de massas em série, usada para analisar metabólitos e lipídios, especialmente em EBA.

Logistic Regression (LR): modelo estatístico usado para classificação binária, comumente aplicado em aprendizado de máquina.

Machine Learning aplicado à MS: aplicação de algoritmos como RF, SVM, XGBoost sobre espectros de massas brutos ou processados (VOC *fingerprint*) para classificar o status de TB.

Non-volatile Organic Compounds (NOC): moléculas não voláteis, presentes em amostras exaladas, como metabólitos, lipídios ou proteínas.

Nucleic Acid Amplification Tests (NAATs): testes de amplificação de ácidos nucleicos que detectam material genético específico de um microrganismo por meio de técnicas de amplificação molecular, como PCR ou amplificação isotérmica. São amplamente utilizados no diagnóstico de doenças infecciosas devido à sua elevada sensibilidade e especificidade.

Overfitting: Ocorrência em que um modelo estatístico ou de aprendizado de máquina apresenta excelente desempenho nos dados de treinamento, mas desempenho insatisfatório em dados novos ou independentes, por ter se ajustado excessivamente a padrões específicos ou ruídos do conjunto original.

Partial Least Squares Discriminant Analysis (PLS-DA): técnica de classificação supervisionada que combina regressão PLS com análise discriminante linear.

Random Forest (RF): método de aprendizado de máquina do tipo *ensemble* (conjunto) que utiliza múltiplas árvores de decisão para formar um classificador forte e melhorar a acurácia preditiva.

Razão isotópica ($^{13}\text{CO}_2$): razão entre $^{13}\text{CO}_2$ e CO_2 no ar exalado após administração de ureia marcada com ^{13}C , refletindo a atividade da urease bacteriana.

Significance Analysis of Microarrays (SAM): método estatístico utilizado para identificar variáveis significativamente diferentes em conjuntos de dados de alta dimensionalidade.

Sopro alveolar: amostra genérica de ar exalado obtida por respiração espontânea, sem aplicação de métodos de enriquecimento de partículas ou separação de condensado.

Support Vector Machine (SVM): modelo de aprendizado supervisionado que encontra o hiperplano ótimo para separação entre classes de dados.

VOC fingerprint: sinal ou padrão não especificado de compostos orgânicos voláteis detectados no ar exalado, utilizado como marcador diagnóstico sem identificação química individual.

Weighted Digital Analysis (WDA): algoritmo proprietário utilizado em algumas plataformas de e-nose para classificar padrões digitais respiratórios.

APÊNDICE 1 - ESTRATÉGIA DE BUSCA ESTRUTURADA COM OPERADORES BOOLEANOS

Base de dados	Data da busca	Número de publicações	Estratégia de busca	Consulta final	Método de exportação
PubMed (via NCBI)	11 de junho de 2025	428	#1 Tuberculosis[MH] OR tuberculosis[TIAB] OR "Koch Disease"[TIAB]	#1 AND #2 AND #3	Send to > Citation manager > Selection: All results > Create file
			AND		
			#2 Diagnosis[MH] OR diagnosis[TIAB] OR diagnostic[TIAB]		
Scopus (via Elsevier)	11 de junho de 2025	466	#3 "Breath Tests"[MH] OR "exhaled air"[TIAB] OR exhalation[TIAB] OR breath[TIAB]	TITLE-ABS-KEY : TITLE-ABS-KEY (tuberculosis OR "Koch Disease") AND TITLE-ABS (diagnosis OR diagnostic) AND TITLE-ABS ("exhaled air" OR exhalation OR breath)	Export > RIS > Citation information (all boxes) and Abstract & keywords (all boxes)
			AND		
			TITLE-ABS-KEY (tuberculosis OR "Koch Disease") AND TITLE-ABS (diagnosis OR diagnostic) AND TITLE-ABS ("exhaled air" OR exhalation OR breath)		
Web of Science (via Clarivate Analytics)	11 de junho de 2025	421	((TS=(tuberculosis OR "Koch Disease")) AND TS=(diagnosis OR diagnostic)) AND TS=("exhaled air" OR exhalation OR breath)	((TS=(tuberculosis OR "Koch Disease")) AND TS=(diagnosis OR diagnostic)) AND TS=("exhaled air" OR exhalation OR breath)	Export > RIS > Author, Title, Source, Abstract
			AND		
			TS=("exhaled air" OR exhalation OR breath)		

APÊNDICE 2 – ARTIGOS EXCLUÍDOS APÓS LEITURA COMPLETA E RESPECTIVOS MOTIVOS

Estudo	Ano	Título	Motivo da exclusão
Adams <i>et al.</i>	2008	Reagentless detection of Mycobacteria tuberculosis H37Ra in respiratory effluents in minutes	Delineamento do estudo (estudo não clínico).
Beccaria <i>et al.</i>	2018	Preliminary investigation of human exhaled breath for tuberculosis diagnosis by multidimensional gas chromatography - Time of flight mass spectrometry and machine learning.	Ausência de análise de desempenho diagnóstico (prova de conceito)
Berna <i>et al.</i>	2019	Breath Collection from Children for Disease Biomarker Discovery	Delineamento do estudo (protocolo)
Bobak <i>et al.</i>	2021	Breath can discriminate tuberculosis from other lower respiratory illness in children	Delineamento do estudo (casos de TB não confirmados por padrão de referência)
Chen <i>et al.</i>	2020	Detection of Tuberculosis by The Analysis of Exhaled Breath Particles with High-resolution Mass Spectrometry	Ausência de análise de desempenho diagnóstico (prova de conceito)
Cheng <i>et al.</i>	2024	Visual detection of Mycobacterium tuberculosis in exhaled breath using a N95 enrichment respirator, RPA, and lateral flow assay	Delineamento do estudo (estudo não clínico)
Coronel <i>et al.</i>	2015	Diagnosis of pulmonary and extra-pulmonary tuberculosis in Paraguay using the electronic nose (ParaNose study)	Tipo de publicação
Dinkele <i>et al.</i>	2021	Capture and visualization of live Mycobacterium tuberculosis bacilli from tuberculosis patient bioaerosols	Delineamento do estudo (captura e visualização de M. tuberculosis em bioaerossóis)
Fens <i>et al.</i>	2013	Diagnosis Of Active And Smear-Negative Tuberculosis By Exhaled Breath Analysis	Tipo de publicação
Fu <i>et al.</i>	2023	Detecting latent tuberculosis infection with a breath test using mass spectrometer: A pilot cross-sectional study	População não elegível (TB latente)
Happaerts <i>et al.</i>	2024	Exploring the use of exhaled breath as a diagnostic tool for pulmonary TB	Tipo de publicação
Ma <i>et al.</i>	2022	Rapid detection of airborne protein from Mycobacterium tuberculosis using a biosensor detection system	Ausência de análise de desempenho diagnóstico (protótipo laboratorial)
McNerney <i>et al.</i>	2010	Field test of a novel detection device for Mycobacterium tuberculosis antigen in cough	Ausência de análise de desempenho diagnóstico (estudo piloto)
Morozov <i>et al.</i>	2018	Non-invasive approach to diagnosis of pulmonary tuberculosis using microdroplets collected from exhaled air	Ausência de análise de desempenho diagnóstico (prova de conceito)
Mosquera-Restrepo <i>et al.</i>	2017	Fatty acid derivative, chemokine, and cytokine profiles in exhaled breath condensates can differentiate adult and children paucibacillary tuberculosis patients	Ausência de análise de desempenho diagnóstico (detecção de biomarcadores)
Nakhleh <i>et al.</i>	2013	Artificial olfactory system based on nanomaterials-based sensors for early detection of tuberculosis via breath test	Tipo de publicação

Nakhleh <i>et al.</i>	2014	Detecting active pulmonary tuberculosis with a breath test using nanomaterial-based sensors	Delineamento de estudo (grupo controle não avaliado para infecção latente por TB)
Nijman <i>et al.</i>	2025	Broadening the diagnostic landscape of <i>Mycobacterium tuberculosis</i> infection: analyzing exhaled breath	Tipo de publicação
Patterson <i>et al.</i>	2020	Sensitivity optimisation of tuberculosis bioaerosol sampling	Delineamento do estudo (estudo não clínico)
Sahota <i>et al.</i>	2016	A simple breath test for tuberculosis using ion mobility: A pilot study	População não elegível (inclusão de TB extrapulmonar)
Saktiawati <i>et al.</i>	2021	eNose-TB: A trial study protocol of electronic nose for tuberculosis screening in Indonesia	Tipo de publicação
Schreiber <i>et al.</i>	2002	Mycobacterium tuberculosis gene-amplification in breath condensate of patients with lung tuberculosis	Ausência de análise de desempenho diagnóstico (detecção molecular)
Scott-Thomas <i>et al.</i>	2013	Validating a breath collection and analysis system for the new tuberculosis breath test	Delineamento do estudo (estudo não clínico)
Sovershaeva <i>et al.</i>	2019	History of tuberculosis is associated with lower exhaled nitric oxide levels in HIV-infected children	Delineamento do estudo (detecção de biomarcadores)
Saravanakumar <i>et al.</i>	2021	Artificial intelligence for a bio-sensored detection of tuberculosis	Delineamento do estudo (estudo não clínico)
Tazy <i>et al.</i>	2019	Design and Testing of Electronic Nose for Determining the Pattern of Bad Breath Classification in Patients with Diabetes Mellitus and Pulmonary Tuberculosis (TBC)	Tipo de publicação
Teixeira <i>et al.</i>	2021	The electronic nose as a rule-out test for tuberculosis in an indigenous population	População não elegível (rastreamento comunitário)
Timmins <i>et al.</i>	2013	Towards Rapid Stable Isotope Breath Test Diagnosis Of Tuberculosis	Tipo de publicação
Valsalan <i>et al.</i>	2018	lot based breath sensor for mycobacterium tuberculosis	Delineamento do estudo (estudo não clínico)
Verma <i>et al.</i>	2018	A Pilot Study Exploring The Utility Of Breath Analysis In The Diagnosis Of Adult Pulmonary Tuberculosis	Tipo de publicação
Zheng <i>et al.</i>	2018	Bacterial pathogens were detected from human exhaled breath using a novel protocol	População não elegível (infecções respiratórias mistas)

Nota: Os motivos de exclusão foram classificados de acordo com o PRISMA 2020: (1) Delineamento do estudo – desenvolvimento conceitual ou de protótipo laboratorial, modelagem *in silico*, simulações ou estudos de viabilidade sem validação clínica ou dados em nível de paciente. (2) População não elegível – estudos que não incluíram indivíduos com suspeita ou confirmação de TB pulmonar, ou que não estavam alinhados ao *framework* PCC. (3) Tipo de publicação – resumos de congresso, revisões narrativas, protocolos ou outros formatos não revisados por pares, sem detalhamento metodológico suficiente. (4) Ausência de análise de desempenho diagnóstico – estudos que não reportaram métricas de acurácia clínica (por exemplo, sensibilidade, especificidade, AUC, acurácia) para TB pulmonar ativa.

APÊNDICE 3 – QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS DE ACURÁCIA DIAGNÓSTICA COM BASE NOS DOMÍNIOS DO COCHRANE HANDBOOK

Estudo	População	Gate design	Delineamento do padrão de referência	Classificação Cochrane
Alfahdawi; Abdulateef; Eyada (2025)	Adultos ≥18 anos com TB pulmonar confirmada; controles eram voluntários saudáveis. (2 grupos)	✗ Two-gate (estudo caso–controle)	△ Padrão de referência composto	✗ Alto risco de viés – Não adequado
Badola <i>et al.</i> (2023)	Indivíduos ≥10 anos com sintomas de TB ou exposição recente; amostra predominantemente adulta. (1 grupo)	✓ Single-gate (estudo transversal com coorte única)	✓ Padrão de referência único	✓ Baixo risco de viés – Adequado
Beccaria <i>et al.</i> (2019)	Adultos ≥18 anos com sintomas sugestivos de TB pulmonar; casos de TB confirmados por Xpert MTB/RIF (cultura para casos HIV+), e controles sintomáticos TB-negativos. (2 grupos)	✗ Two-gate (estudo caso–controle)	✗ Múltiplos padrões de referência	✗ Alto risco de viés – Não adequado
Bijker <i>et al.</i> (2024)	Crianças <5 anos com sintomas sugestivos de TB pulmonar. (1 grupo)	✓ Single-gate (estudo transversal com coorte única)	△ Padrão de referência composto	△ Aceitável com limitações – Risco de viés de espectro
Bruins <i>et al.</i> (2013)	Adultos ≥15 anos com suspeita de TB pulmonar; casos de TB confirmados por cultura de escarro; controles constituídos por indivíduos sintomáticos TB-negativos ou voluntários saudáveis. (3 grupos)	△ Three-group (estudo de acurácia diagnóstica)	✓ Padrão de referência único	△ Aceitável com limitações – Risco de viés de espectro
Chen <i>et al.</i> (2022)	Adultos incluídos em ensaio clínico com suspeita de TB pulmonar; status de TB confirmado por Xpert MTB/RIF. (1 grupo)	✓ Single-gate (estudo transversal com coorte única)	✓ Padrão de referência único	✓ Baixo risco de viés – Adequado
Coronel Teixeira <i>et al.</i> (2017)	Adultos ≥18 anos com suspeita de TB pulmonar; controles incluíram pacientes com asma/DPOC e voluntários saudáveis	△ Three-group (estudo de acurácia diagnóstica)	△ Padrão de referência composto	△ Aceitável com limitações– Risco de viés de espectro

Estudo	População	Gate design	Delineamento do padrão de referência	Classificação Cochrane
pareados por condição socioeconômica. (3 grupos)				
Coronel Teixeira <i>et al.</i> (2023)	Adultos ≥15 anos com sintomas sugestivos de TB encaminhados a hospital terciário; todos os participantes classificados por cultura, Xpert, baciloscopia ou diagnóstico clínico. (1 grupo)	✓ <i>Single-gate</i> (estudo transversal com coorte única)	△ Padrão de referência composto	△ Aceitável com limitações– Risco de viés de espectro
Fu <i>et al.</i> (2023)	Adultos de 18 a 70 anos com TB pulmonar confirmada por Xpert/cultura; controles incluíram indivíduos saudáveis e pacientes com outras doenças pulmonares. (3 grupos)	△ <i>Three-group</i> (estudo de acurácia diagnóstica)	△ Padrão de referência composto	△ Aceitável com limitações– Risco de viés de espectro
Kolk <i>et al.</i> (2012)	Adultos >18 anos com suspeita de TB pulmonar com base em sintomas; todos os participantes testados por cultura e classificados como TB ou não-TB. (1 grupo)	✓ <i>Single-gate</i> (estudo transversal com coorte única)	✓ Padrão de referência único	✓ Baixo risco de viés – Adequado
Meiwees <i>et al.</i> (2024)	Crianças ≤16 anos com TB pulmonar confirmada clínica ou bacteriológicamente. (1 grupo)	✓ <i>Single-gate</i> (estudo transversal com coorte única)	△ Padrão de referência composto	△ Aceitável com limitações– Risco de viés de espectro
Mohamed <i>et al.</i> (2017)	Adultos com TB pulmonar recém diagnosticada confirmada por baciloscopia; controles eram voluntários saudáveis assintomáticos. (2 grupos)	✗ <i>Two-gate</i> (estudo caso–controle)	△ Padrão de referência composto	✗ Alto risco de viés – Não adequado
Mosquera-Restrepo <i>et al.</i> (2022)	Adultos e crianças com sintomas pulmonares sugestivos de TB, incluindo casos confirmados e prováveis; controles incluíram adultos saudáveis, crianças	△ <i>Three-group</i> (estudo de acurácia diagnóstica)	△ Padrão de referência composto	△ Aceitável com limitações– Risco de viés de espectro

Estudo	População	Gate design	Delineamento do padrão de referência	Classificação Cochrane
	saudáveis e adultos com pneumonia bacteriana. (3 grupos)			
Mougang <i>et al.</i> (2023)	Adultos ≥18 anos; TB confirmada por TB-LAMP; controles eram indivíduos saudáveis sem sintomas de TB ou doença respiratória. (2 grupos)	✗ <i>Two-gate</i> (estudo caso–controle)	△ Padrão de referência composto	✗ Alto risco de viés – Não adequado
Phillips <i>et al.</i> (2010)	Indivíduos sintomáticos ≥13 anos com alto risco para TB recrutados em serviços clínicos; todos classificados como TB ou não-TB com base em critérios microbiológicos, radiológicos e clínicos. (1 grupo)	✓ <i>Single-gate</i> (estudo transversal com coorte única)	△ Padrão de referência composto	△ Aceitável com limitações– Risco de viés de espectro
Phillips <i>et al.</i> (2012)	Indivíduos ≥13 anos com sintomas ou achados diagnósticos sugestivos de TB; casos e controles recrutados separadamente. (2 grupos)	✗ <i>Two-gate</i> (estudo caso–controle)	△ Padrão de referência composto	✗ Alto risco de viés – Não adequado
Saktiawati <i>et al.</i> (2019b)	Adultos ≥18 anos com suspeita de TB pulmonar recrutados em ambulatórios e hospitais; controles eram voluntários saudáveis sem sintomas de TB. (2 grupos)	✗ <i>Two-gate</i> (estudo caso–controle)	△ Padrão de referência composto	✗ Alto risco de viés – Não adequado
Xu <i>et al.</i> (2024)	Adultos de 18 a 70 anos com diabetes mellitus, com e sem TB pulmonar. (2 grupos)	✗ <i>Two-gate</i> (estudo caso–controle)	✗ Múltiplos padrões de referência	✗ Alto risco de viés – Não adequado
Zetola <i>et al.</i> (2017)	Adultos ≥21 anos com TB pulmonar confirmada microbiologicamente; controles eram adultos HIV-negativos saudáveis sem sintomas respiratórios. (2 grupos)	✗ <i>Two-gate</i> (estudo caso–controle)	△ Padrão de referência composto	✗ Alto risco de viés – Não adequado

Nota: Legenda: $\diamond$ = Baixo risco / delinearmento apropriado; $\triangle$ = Aceitável com limitações metodológicas; $\times$ = Alto risco de viés

A **população** descreve como os participantes foram recrutados e classificados, incluindo se os indivíduos TB-positivos e TB-negativos foram provenientes da mesma população clinicamente relevante. O **gate design** segue a terminologia do Cochrane: delinearmento de porta única (**single-gate**, 1 grupo) indica uma única coorte de indivíduos com suspeita de TB pulmonar, na qual participantes TB-positivos e TB-negativos são identificados a partir dos mesmos critérios de elegibilidade; delinearmento de duas portas (**two-gate**) refere-se a estudos do tipo caso-controle, com casos de TB e controles não-TB recrutados separadamente; delinearmentos com três grupos (**three-group**) incluem casos de TB e dois grupos distintos de comparação não-TB.

O **delinearmento do padrão de referência** foi classificado como único quando todos os participantes foram avaliados utilizando o mesmo padrão microbiológico de referência, e como múltiplo quando diferentes padrões de referência foram aplicados a subgrupos de participantes. A **classificação Cochrane** representa uma síntese qualitativa desses domínios e não implica exclusão do estudo.

**APÊNDICE 4 – DESEMPENHO DIAGNÓSTICO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS:
SENSIBILIDADE, ESPECIFICIDADE E RESPECTIVOS INTERVALOS DE
CONFIANÇA (IC 95%)**

Estudo	Sensibilidade (%)	95% IC Sensibilidade	Especificidade (%)	95% IC Especificidade
Alfahdawi; Abdulateef; Eyada (2025)	100	Não reportado ¹	100	Não reportado ¹
Badola <i>et al.</i> (2023)	95.7	90.8-98.4	91.3	86.4-94.8
Beccaria <i>et al.</i> (2019)	100	Não reportado ¹	60	Não reportado ¹
Bijker <i>et al.</i> (2024)	86	62-96	42	30-55
Bruins <i>et al.</i> (2013)	76	72.6-80.1	87.2	85.8-88.6
Chen <i>et al.</i> (2022)	Não reportado ¹	Não reportado ¹	Não reportado ¹	Não reportado ¹
Coronel Teixeira <i>et al.</i> (2017)	88	Não reportado ¹	92	Não reportado ¹
Coronel Teixeira <i>et al.</i> (2023)	52.3	39.6-64.7	36.4	12.4-68.4
Fu <i>et al.</i> (2023)	91.7	87.4-96	93	90-96.1
Kolk <i>et al.</i> (2012)	62	41.2-82.8	84	70-98
Meiwes <i>et al.</i> (2024)	0	0-0	Não reportado ¹	Não reportado ¹
Mohamed <i>et al.</i> (2017)	98.5	92.1-100	100	93.5-100
Mosquera-Restrepo <i>et al.</i> (2022)	93.4	Não reportado ¹	100	Não reportado ¹
Mougang <i>et al.</i> (2023)	90.8	73.8-100	85.7	67.7-100
Phillips <i>et al.</i> (2010)	84	Não reportado ¹	64.7	Não reportado ¹
Phillips <i>et al.</i> (2012)	71.2	Não reportado ¹	72	Não reportado ¹
Saktiawatil <i>et al.</i> (2019b)	78	70-85	42	34-50
Xu <i>et al.</i> (2024)	88.5	76.9-100	100	82.9-100
Zetola <i>et al.</i> (2017)	94.1	83.8-98.8	90	68.3-98.8

Nota: ¹ Intervalos de confiança (95%) não foram reportados pelos autores originais. A tabela apresenta apenas os dados explicitamente informados pelos estudos incluídos. Nenhum cálculo adicional foi realizado.

APÊNDICE 5 – ARTIGO PUBLICADO

Advanced Technologies for the Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis Using Exhaled Breath Samples.

ADÃO-ARAÚJO, F. L.; FERREIRA, B. G.; PONTAROLO, R.; TONIN, F. S.; RABONI, S. M.

Tropical Medicine & International Health. 2026; 0:1–12.

Publicado online em 2026. DOI: <https://doi.org/10.1111/tmi.70084>

Publicado em acesso aberto sob licença Creative Commons.

Artigo resultante desta dissertação de mestrado. O texto apresentado nas páginas seguintes corresponde à versão final publicada (publisher's PDF), conforme disponibilizada pela revista.

SCOPING REVIEW **OPEN ACCESS**

Advanced Technologies for the Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis Using Exhaled Breath Samples: A Systematic Scoping Review

F. L. Adão-Araújo¹ | B. G. Ferreira² | R. Pontarolo³ | F. S. Tonin⁴  | S. M. Raboni^{1,5} 

¹Postgraduate Program in Internal Medicine and Health Science, Federal University of Paraná, Curitiba, Brazil | ²Postgraduate Program in Pharmaceutical Sciences, Federal University of Paraná, Curitiba, Brazil | ³Department of Pharmacy, Postgraduate Program in Pharmaceutical Sciences, Federal University of Paraná, Curitiba, Brazil | ⁴Pharmacy and Pharmaceutical Technology Department, Social and Legal Pharmacy Section, University of Granada, Granada, Spain | ⁵Department of Community Health, Federal University of Paraná, Curitiba, Brazil

Correspondence: F. S. Tonin (fernanda.stumpf@ugr.es) | S. M. Raboni (sraboni@ufpr.br)

Received: 19 July 2025 | **Revised:** 18 December 2025 | **Accepted:** 3 January 2026

Keywords: electronic noses | exhaled breath samples | non-invasive diagnosis | pulmonary tuberculosis | scoping review

ABSTRACT

Objectives: Non-invasive methods based on exhaled breath samples have emerged as promising alternatives for the diagnosis of pulmonary tuberculosis, especially in settings where sputum collection is challenging and laboratory infrastructure is limited. We aimed to map the evidence on advanced technologies available for detecting pulmonary tuberculosis using alveolar breath, bioaerosols, or exhaled breath condensate.

Methods: A comprehensive scoping review following international guidelines was performed (OSF: [10.17605/OSF.IO/TRJ7W](https://osf.io/10.17605/OSF.IO/TRJ7W)). Searches were conducted in PubMed, Scopus and Web of Science (June 2025). Primary studies evaluating physical or chemical diagnostic methods based on biological exhaled breath samples for detecting pulmonary tuberculosis in symptomatic patients were included. Studies' metadata, including method accuracy metrics, were extracted for diagnosis performance comparison. Evidence was synthesised using descriptive statistical and qualitative methods.

Results: Overall, 19 studies published between 2010 and 2025 were included, mostly conducted in high tuberculosis-burden countries such as South Africa (16%), China (11%) and Paraguay (11%). The most evaluated techniques were electronic nose (e-nose) (42%), gas chromatography coupled with mass spectrometry (GC-MS/MS-based) (21%) and machine learning applied to mass spectrometry (ML-MS) approaches (11%). Important heterogeneity in studies' design and analytical approaches was observed. All included studies used non-invasive samples and were classified as intended for screening purposes; none aimed for confirmatory diagnosis. Among the included studies, 10 (53%) were classified as near point-of-care approaches. Of these, 8 (80%) met the minimum sensitivity requirement for screening tests, although only one also achieved the corresponding specificity threshold. The highest diagnostic performance reported showed a sensitivity of 98.5% (95% CI: 92.1–100) and a specificity of 100% (95% CI: 93.5–100).

Conclusions: Although research on exhaled breath-based technologies for pulmonary tuberculosis diagnosis is advancing, with some alternatives presenting moderate-to-high performance, their implementation still requires standardised validation, methodological improvements and field testing in real-world settings.

Sustainable Development Goal: Reduced Inequalities; Good Health and Wellbeing

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

© 2026 The Author(s). *Tropical Medicine & International Health* published by John Wiley & Sons Ltd.

1 | Introduction

Pulmonary tuberculosis (TB), caused by *Mycobacterium tuberculosis*, remains one of the leading causes of infectious disease-related deaths worldwide, particularly in low- and middle-income countries where access to timely diagnosis is limited. According to the 2024 World Health Organization (WHO) Global Tuberculosis Report, an estimated 10.8 million people developed tuberculosis in 2023 and 1.1 million died, including 161,000 deaths among people living with HIV worldwide [1]. Although treatment for TB has significantly advanced, the early identification of pulmonary cases remains a challenge, especially in underserved settings such as rural areas, regions with limited health infrastructure and among vulnerable groups, including children and people living with HIV (PLWH) [1, 2].

Traditional approaches to TB diagnosis—such as smear microscopy, culture, or nucleic acid amplification tests—are dependent on sputum samples, specialised equipment and qualified personnel, which are often unavailable in resource-constrained settings. These infrastructural demands are frequently incompatible with the realities of high-burden settings—such as sub-Saharan Africa, Southeast Asia and regions of Eastern Europe and Latin America—where diagnostic services remain scarce and health systems face chronic resource constraints [3, 4]. In response, considerable research has focused on creating faster, less invasive and more accessible diagnostic alternatives to expand screening capabilities, especially in underserved populations.

Exhaled breath samples, encompassing alveolar breath, bioaerosols and exhaled breath condensate (EBC), have been investigated as viable alternatives to sputum-based diagnostics. Alveolar breath predominantly contains gas-phase volatile organic compounds (VOCs) originating from the deep lung and systemic circulation, reflecting host metabolic alterations and *Mycobacterium tuberculosis*-related products. Bioaerosols correspond to the particle-rich fraction of exhaled air and may carry viable bacilli, nucleic acids, or other pathogen-derived components, offering the potential for more direct detection of infection. In turn, EBC consists mainly of condensed water vapour and non-volatile organic compounds (NOCs), such as metabolites, lipids and proteins, which can serve as indirect biomarkers of inflammatory and immune responses [5, 6]. Advanced technologies—including electronic noses (e-noses), mass spectrometry and immunological methods—have been applied to these breath-derived matrices, often in combination with machine learning (ML) algorithms to enhance discrimination between active TB and non-TB states [7, 8].

Despite the promising potential of breathomics-based methods, several challenges must be addressed before their widespread clinical application. Key limitations include variability in diagnostic performance and the lack of standardised breath sample collection protocols. In addition, heterogeneity in study designs and inconsistent diagnostic criteria hinder cross-study comparability. Although previous reviews have attempted to address this topic, many are now outdated and limited in scope—focusing on specific technologies, narrow patient populations, or relying on narrative approaches [3, 9, 10]. No study has systematically

mapped the landscape of breath-based diagnostics for pulmonary TB by integrating evidence across different sample types while also evaluating point-of-care (POC) feasibility.

According to the 2024 WHO Target Product Profile (TPP) for tuberculosis diagnosis, POC tests are defined as diagnostic tools that do not require instruments or specific infrastructure (such as electricity, laboratory facilities, or a cold chain) and can be performed by non-specialised staff in decentralised healthcare settings; examples include dipstick or lateral-flow formats [2].

Thus, this study aimed to provide a comprehensive overview of breath-based approaches for diagnosing pulmonary TB, focusing on their methodologies, diagnostic performance and real-world applicability. It also sought to identify key gaps and challenges to support the development of effective, non-invasive tools aligned with WHO standards and global health priorities.

2 | Methods

This scoping systematic review was conducted according to the Joanna Briggs Institute [11] and Cochrane Collaboration's recommendations for systematic reviews of diagnostic test accuracy [12] and reported according to the PRISMA-ScR (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews) [13]. The protocol is available at Open Science Framework (OSF)—DOI: [10.17605/OSF.IO/TRJ7W](https://doi.org/10.17605/OSF.IO/TRJ7W).

The following electronic databases were searched for references: PubMed, Scopus and Web of Science (updated in June 2025) without time or language restrictions. The full search strategy is available in Table S1. A manual search was conducted in the reference list of the included studies.

Eligibility criteria were defined according to the PCC mnemonic (Population, Concept and Context). Primary studies that evaluated physical or chemical diagnostic methods using biological exhaled breath samples for the detection of pulmonary TB in suspected symptomatic patients (any sex or age) in any clinical setting were included. Studies published in non-Roman characters, conference abstracts, literature reviews (e.g., narrative or integrative) and in vitro or animal-based studies were excluded. Studies focused on extrapulmonary TB were not eligible, as the review examined diagnostic methods using exhaled breath specifically for pulmonary TB.

During the initial screening, reviewers evaluated titles and abstracts of the recovered registers to identify relevant studies. These steps were performed in the Rayyan QCRI software [14].

Full-text articles were then assessed following the eligibility criteria. The screening was conducted independently by two reviewers, with disagreements resolved by a third reviewer. Rayyan QCRI was used solely to assist in reference organization and did not influence eligibility decisions, which followed the predefined PCC criteria.

After full-text analysis, metadata from included studies were extracted into structured Excel spreadsheets. Extracted variables

included: baseline characteristics (authors, year of publication, country, study design, population, type of breath sample), diagnostic method, their results (true-positive, TP; true negative, TN; false positive, FP; false negative, FN; sensitivity, specificity, positive predictive value—PPV, negative predictive value—NPV, area under the curve—AUC, overall accuracy, time to obtain results) and applicability.

Overall accuracy was defined as $(TP + TN) / (TP + TN + FP + FN) \times 100$, following the information reported by each study. Time to obtain results was defined as the turnaround time from sample collection to result availability. Applicability described operational feasibility, such as portability, infrastructure needs and compatibility with POC workflows.

The reference standard used to classify participants as TB-positive or TB-negative was extracted for each study and categorised according to the Cochrane Collaboration's guidance for diagnostic test accuracy reviews [12]. Single, composite and multiple reference standards were defined as uniform microbiological testing, combined microbiological and clinical/radiological criteria, or differing diagnostic criteria across participant subgroups, respectively.

In addition, a structured methodological appraisal was performed based on domains recommended in the Cochrane Handbook for Diagnostic Test Accuracy Reviews, including population definition, gate design and reference standard design. The classifications, their implications for risk of bias and the methodological assessment conducted to qualify the robustness of the included studies are summarised in Table S2.

Data were extracted as reported by the authors (both in the main article and supplementary material, when available). When necessary, accuracy data from the original articles were converted and standardised based on contingency tables. For studies reporting only receiver operating characteristic—ROC curves, AUC values were manually estimated using digitised graphs via the WebPlotDigitizer software (version 4.6) [15]. This approach allowed for standardised and comparable integration of results despite the heterogeneity in data presentation across studies.

The diagnostic methods identified in the studies were categorised into broader analytical groups, with detailed descriptions of the specific techniques provided in Table 1. This categorization supported subsequent data extraction procedures. For studies with multiple phases or cohorts (e.g., calibration and validation), performance data from the validation phase were prioritised to enhance comparability and reduce the risk of overfitting associated with training or calibration stages.

Studies were also evaluated for compliance with the minimum and optimal criteria defined in the updated WHO TPPs for tuberculosis diagnostics, considering diagnostic performance, operational applicability and inclusion of priority populations [2]. The results of this assessment are summarised in Table 2. Finally, a narrative synthesis of the studies, organised by intervention and target population characteristics, was summarised in tables and figures.

3 | Results

The search in the databases yielded 624 records after duplicates removal, of which 573 were excluded during screening. From the remaining 51 articles, 31 studies were excluded after full-text reading (see Table S3), leaving 19 studies for data synthesis [16–34] (Figure 1). No additional records were found by manual search.

The included studies were published between 2010 and 2025. South Africa ($n = 3$; 16%) was the most frequent study setting. Five countries appeared twice—China, India, Paraguay, the Philippines and the United Kingdom (each $n = 2$; 11%). Three studies were multicentre, involving combinations of the United States, the United Kingdom, the Philippines, India, Germany and Moldova (Figure 2).

Participants were mostly adults. Only one study specifically enrolled children younger than 5 years of age (see Table 1). Comorbidities were reported in 11 out of 19 studies (58%), most commonly HIV, metabolic or cardiovascular conditions (e.g., diabetes, hypertension), pulmonary conditions (e.g., asthma, chronic obstructive pulmonary disease—COPD and pneumonia).

The studies assessed various physical and chemical methods applied to exhaled breath samples, including alveolar breath, bioaerosols and EBC. The most common platforms were e-noses ($n = 8$; 42%), GC-MS and other MS-based variations ($n = 4$; 21%) and ML-MS-based approach ($n = 2$; 11%). Five analytical methods appeared in single studies each ($n = 1$; 5%): DNA detection, immunoassay, ion mobility spectrometry (IMS), isotope-based breath test and LC-MS/MS.

In terms of computational approaches, ML techniques were predominant (16/19; 84%). Traditional ML algorithms accounted for 8 studies (42%), while artificial neural networks (ANN) were applied in 6 studies (32%). Among the specific algorithms, Support Vector Machines (SVM) (3; 16%), Random Forest (2; 11%) and k-Nearest Neighbours (kNN) (2; 11%) were the most frequently used. One study employed a hybrid model combining multiple algorithms, and another applied an unspecified artificial intelligence (AI)-based pattern recognition approach (Table 1).

The methodological quality appraisal revealed substantial variability across studies. Only a minority of studies justified sample size or reported pre-registered statistical analysis plans. In several studies, true-negative participants originated from populations different from those of true-positive cases, reflecting two-gate or multi-group designs and limiting generalizability. These findings, based on Cochrane Handbook domains, are summarised in Table S2.

As this scoping review aims to map the evidence, diagnostic performance metrics are reported descriptively at the study level and are not intended for cross-population comparison.

Among the 17 (89%) studies reporting both sensitivity and specificity, 11 (58%) provided complete data, including 95% confidence intervals. Figure 3 shows the variation in sensitivity

TABLE 1 | Characteristics of the included studies (n = 19).

Study ID	Country	Population	N	Sample type	Detection platform	Algorithmic model	Signal detected
Badola 2023 [16]	India	≥ 10 years old with pulmonary TB symptoms or recent exposure (mainly adults)	334	Breath	Fast IMS	AI-based (unspecified method)	VOC fingerprint
Beccaria 2019 [17]	South Africa	≥ 18 years old with pulmonary TB symptoms; controls: symptomatic TB-negative	50	Breath	GC-MS/MS-based	RF, SVM, PLS-DA	Identified VOCs
Bruins 2013 [18]	Bangladesh	> 15 years old with suspected pulmonary TB; controls: symptomatic or healthy volunteers	178	Breath	e-nose	ANN	VOC fingerprint
Chen 2022 [19]	South Africa	Adults with suspected pulmonary TB	99	EBA	LC-MS/MS	SAM	NOC—metabolites and lipids
Fu 2023 [20]	China	18–70 years old with confirmed TB; controls: healthy or with other lung diseases	1405	Breath	ML-MS	XGBoost, SVM, RF, kNN, AdaBoost, LR, DT	VOC fingerprint
Kolk 2012 [21]	South Africa	> 18 years old with pulmonary TB symptoms	171	Breath	GC-MS/MS-based	SVM	Identified VOCs
Mohamed 2017 [22]	Egypt	Adults with pulmonary TB; controls: healthy volunteers	623	Breath	e-nose	ANN	VOC fingerprint
Mosquera 2022 [23]	Colombia	Children and adults with TB symptoms; controls: healthy or pneumonia	91	EBC	Immunoassay	Not applicable	NOC—lipids, proteins, LAM
Mougang 2023 [24]	Cameroon	> 18 years old with pulmonary TB; controls: healthy without respiratory symptoms	100	Breath	e-nose	LDA	VOC fingerprint
Phillips 2010 [25]	USA, Philippines and UK	≥ 13 years old with TB symptoms; cases classified by clinical/microbiological criteria	226	Breath	GC-MS/MS-based	LDA	VOC fingerprint
Phillips 2012 [26]	Philippines, UK and India	≥ 13 years old with TB symptoms or diagnostic findings	251	Breath	GC-MS/MS-based	WDA	VOC fingerprint
Saktiawati 2019 [27]	Indonesia	≥ 18 years old with suspected pulmonary TB; controls: healthy volunteers	469	Breath	e-nose	ANN	VOC fingerprint

(Continues)

TABLE 1 | (Continued)

Study ID	Country	Population	N	Sample type	Detection platform	Algorithmic model	Signal detected
Coronel Teixeira 2017 [28]	Paraguay	> 18 years old with suspected TB; controls: asthma/COPD and matched healthy volunteers	175	Breath	e-nose	ANN	VOC fingerprint
Coronel Teixeira 2023 [29]	Paraguay	≥ 15 years old with pulmonary TB symptoms, referred to tertiary hospital	213	Breath	e-nose	ANN	VOC fingerprint
Zetola 2017 [30]	Botswana	≥ 21 years old with pulmonary TB; controls: HIV-negative asymptomatic adults	71	Breath	e-nose	k-NN	VOC fingerprint
Bijker 2024 [31]	Kenya	< 5 years old children with TB symptoms	79	Breath	e-nose	ANN	VOC fingerprint
Xu 2024 [32]	China	18–70 years old with diabetes, with and without pulmonary TB	190	Breath	ML–MS	XGBoost	VOC fingerprint
Meiwes 2024 [33]	Germany and Moldova	≤ 16 years old children with pulmonary TB	10	Bioaerosol	DNA detection	Not applicable	Mtb DNA
Alfahdawi 2025 [34]	Iraq	≥ 18 years old with confirmed pulmonary TB; controls: healthy volunteers	200	Breath	Isotope-based	Not applicable	Isotope ratio (13CO ₂)

Note: Studies enrolling paediatric-only populations, adult populations, or mixed populations (children and adults) are presented together for mapping purposes only; no direct comparison of diagnostic performance across age groups was performed. Glossary of Terms and Abbreviations (related to Table 1): AdaBoost (Adaptive Boosting); Ensemble ML method that combines weak classifiers to improve performance; AI-based: artificial intelligence-based pattern recognition, typically involving supervised or unsupervised learning; specific algorithm not reported; ANN (Artificial Neural Network); computational model inspired by the structure of the human brain, used to detect complex patterns; Breath: generic exhaled air sample obtained from spontaneous breathing, without particle enrichment or condensate separation; Bioaerosol: exhaled particle fraction (bioaerosols) collected directly from breath, typically containing airborne droplets or microbial content; DNA detection: identification of *Mycobacterium tuberculosis* genetic material in exhaled bioaerosols using DNA-based molecular assays; DT (Decision Tree): tree-based supervised learning algorithm used for classification tasks; EBA (Exhaled Breath Aerosol): fine particles expelled during breathing, collected for diagnostic analysis; EBC (Exhaled Breath Condensate): liquid sample obtained by condensing exhaled air; used to analyse non-volatile compounds; e-nose (Electronic Nose): non-specific sensor arrays producing composite signals ('breathprints') analysed via pattern recognition or ML; Fast IMS (Ion Mobility Spectrometry): a rapid detection method that separates ionised molecules based on their mobility in a carrier gas; GC–MS/MS-based: gas chromatography coupled with mass spectrometry (e.g., GC–TOF–MS, GC×GC–TOF–MS), enabling compound-level identification of volatile organic compounds; Identified VOCs: volatile organic compounds that were chemically identified using analytical techniques such as mass spectrometry; Immunoassay: detection of immune-related proteins or antigens in EBC using antibody-based assays; Isotope-based: breath test using substrates labelled with carbon isotopes to measure metabolic activity; Isotope ratio (13CO₂): use of 13C-urea and detection of 13CO₂ in exhaled breath after bacterial urease activity; k-NN (k-Nearest Neighbours): classification algorithm that assigns a label based on the majority label of the nearest data points; LAM (Lipoarabinomannan): glycolipid from the *Mycobacterium tuberculosis* cell wall, used in immunological detection; LC–MS/MS: liquid chromatography with tandem mass spectrometry, used for profiling metabolites and lipids, especially in EBA; LDA (Linear Discriminant Analysis): technique that finds a linear combination of variables to best separate multiple classes; LR (Logistic Regression): A regression model used for binary classification tasks in ML; ML–MS: algorithms such as RF, SVM, XGBoost applied to raw or processed mass spectra (VOC fingerprint) to classify TB status; Mtb DNA: detection of *Mycobacterium tuberculosis* genetic material; NOC (non-volatile organic compounds): non-gaseous molecules in exhaled samples, such as metabolites, lipids, or proteins; PLS-DA (partial least squares discriminant analysis): supervised classification technique combining PLS regression and linear discriminant analysis; RF (Random Forest): Ensemble learning method using multiple decision trees for improved classification; SAM (Significance Analysis of Microarrays): statistical method for identifying significantly different features in high-dimensional data; SVM (Support Vector Machine): supervised learning model that finds the optimal boundary (hyperplane) between classes; VOC fingerprint: unspecified signal or pattern of volatile organic compounds detected in exhaled breath, used as a diagnostic marker without identifying individual compounds; WDA (Weighted Digital Analysis): proprietary algorithm used in some e-nose platforms for classifying digital breath patterns; XGBoost (Extreme Gradient Boosting): highly efficient ML method based on gradient-boosted decision trees.

TABLE 2 | Compliance of included studies to WHO Target Product Profile (TPP) Criteria for TB screening—2024.

Study ID	Operational category	Sensitivity	Specificity	Result ≤ 2 h	HIV+ included
Badola 2023 [16]	Near-POC	✓	✗	✓	✓
Beccaria 2019 [17]	□	□	□	□	□
Bruins 2013 [18]	Near-POC	✓	✗	✓	✗
Chen 2022 [19]	□	□	□	□	□
Fu 2023 [20]	□	□	□	□	□
Kolk 2012 [21]	□	□	□	□	□
Mohamed 2017 [22]	Near-POC	✓	✓	✗	✗
Mosquera 2022 [23]	□	□	□	□	□
Mougang 2023 [24]	Near-POC	✓	✗	✗	✓
Phillips 2010 [25]	□	□	□	□	□
Phillips 2012 [26]	Near-POC	✗	✗	✓	✗
Saktiawati I 2019 [27]	Near-POC	✓	✗	✗	✓
Coronel Teixeira 2017 [28]	Near-POC	✓	✗	✗	✗
Coronel Teixeira 2023 [29]	Near-POC	✗	✗	✗	✓
Zetola 2017 [30]	Near-POC	✓	✗	✓	✓
Bijker 2024 [31]	Near-POC	✓	✗	✓	✗
Xu 2024 [32]	□	□	□	□	□
Meiwes 2024 [33]	□	□	□	□	□
Alfahdawi 2025 [34]	□	□	□	□	□

Note: ✓ = Criterion met; ✗ = Criterion not met; □ = Not applicable. POC: tests performed without instruments or infrastructure, usable by non-specialised personnel. Near-POC: instrument-based tests that can be operated in clinics without laboratory facilities. Low-complexity: instrument-based tests requiring basic laboratory infrastructure at peripheral sites. Not applicable: high-complexity laboratory instruments (e.g., mass spectrometry platforms) that cannot be used at peripheral levels. Sensitivity thresholds follow WHO TPP 2024 requirements for non-sputum tests: ≥ 65% for POC, ≥ 75% for near-POC and ≥ 80% for low-complexity assays. The specificity threshold is > 98% for all categories.

(52.3% to 98.5%) and specificity (36.4% to 100%) reported in the studies. A full summary of reported values, including sensitivity, specificity and 95% confidence intervals, is provided in Table S4. Sensitivity and specificity varied widely across studies and analytical platforms, and a complementary descriptive visualisation of these values is presented in Figure S1. The highest diagnostic performances were reported in studies using e-nose technologies [24, 25, 30], ion mobility spectrometry [16] and ML applied to mass spectrometry data [23].

PPV ranged from 28.9% [32] to 96.0% [30], while NPV ranged from 69.9% [28] to 98.2% [24]. High PPVs were observed in technologies with high specificity, particularly in populations with intermediate to high pulmonary TB prevalence, as reported by Badola et al., Fu et al. (XGBoost model), Zetola et al. and Coronel Teixeira et al. [16, 20, 28, 30]. Conversely, low PPVs were consistently found in studies with limited specificity, as in Saktiawati et al. and Phillips et al. [25, 27]. The highest NPVs were observed in studies reporting high sensitivity and a low proportion of false negatives, including Badola et al., Fu et al. and Mougang et al. [16, 20, 24].

Diagnostic accuracy varied from 44.6% [29] to 99.2% [22]. The best results were achieved by technologies based on electronic sensors and immunochemical methods, with Mohamed et al. (e-nose) and Mosquera-Restrepo et al. (immunoassay) reporting

accuracy levels above 96.0% [22, 23]. AUC values spanned from 0.40 [29] to 1.00, with several approaches reporting very high AUCs (≥ 0.96), including Beccaria et al. (Random Forest), Fu et al. (Random Forest and XGBoost models) and Mosquera-Restrepo et al. (immunoassay) [17, 20, 23]. In general, Random Forest and XGBoost models were associated with the strongest discriminatory performances. Studies reporting perfect accuracy or AUC under idealised conditions were included in the review and their results were reported; however, these findings were not interpreted as indicative of real-world diagnostic performance due to limitations in external validity.

Based on their reported diagnostic performance relative to the WHO TPP thresholds, all 19 included studies were interpreted as having pulmonary TB screening potential [16–34]. None of the studies demonstrated performance consistent with use as a confirmatory diagnostic test (TPP Diagnostic).

Regarding specimen type, all studies used non-invasive respiratory samples, including alveolar breath [16–18, 20–22, 24–32, 34], EBC [23], which is consistent with one of the operational criteria defined in the WHO TPP for screening tests. Other operational requirements specified in the TPP (e.g., time to result, instrumentation, power source and operating conditions) were not consistently reported across studies. A detailed summary

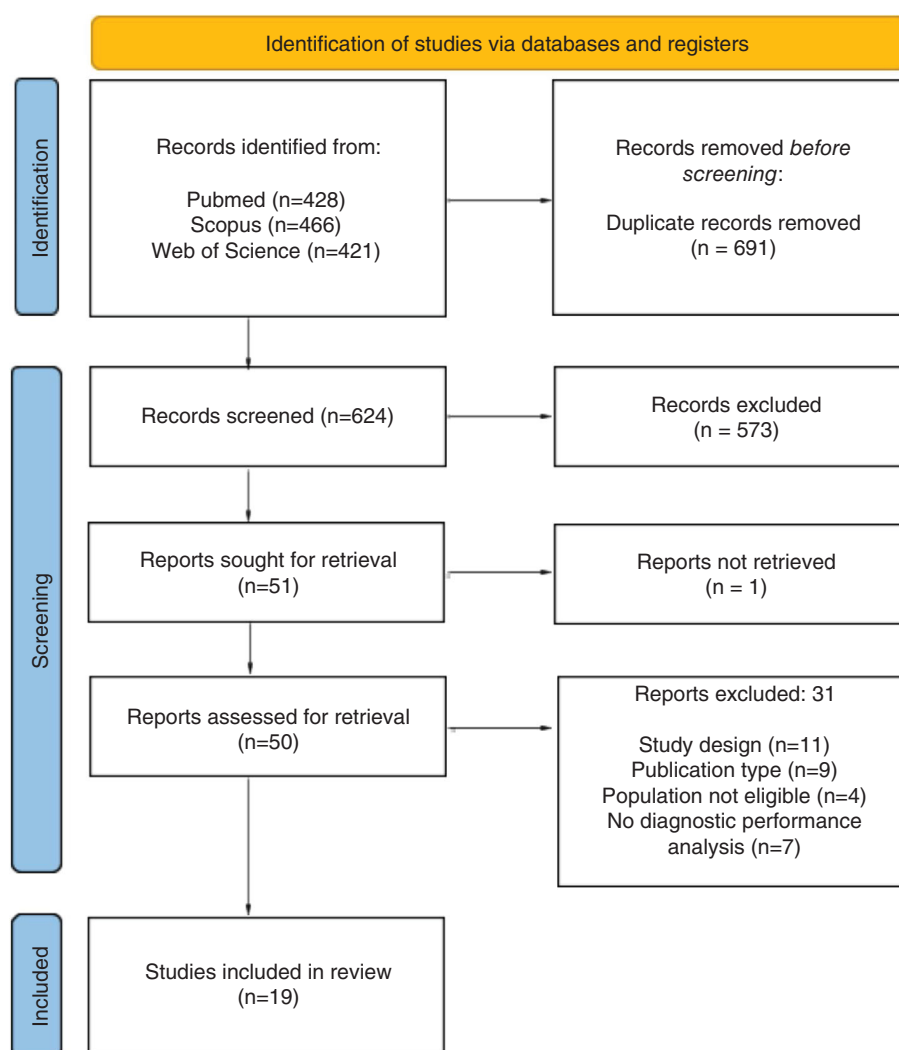


FIGURE 1 | Flowchart of the study selection process, following the PRISMA-ScR methodology. The diagram summarises the number of records identified through database searches, screened, excluded and included in the review, as well as reasons for full-text exclusions.

of diagnostic performance and operational classification is provided in Table 2.

Only one near-POC study—Mohamed et al. [22]—fulfilled both minimum sensitivity and specificity requirements within its operational category. However, it did not meet the time-to-result criterion (≤ 2 h) and did not include PLWH. Although several near-POC studies, particularly those based on electronic nose technologies, reported sensitivity compatible with screening use, none met the corresponding specificity threshold. Similarly, few studies reported turnaround times ≤ 2 h, and none simultaneously fulfilled minimum sensitivity and specificity criteria. Among studies including PLWH, none met both minimum performance requirements according to the WHO TPP [16, 18, 24, 26–31].

4 | Discussion

This scoping review synthesised findings from 19 primary studies investigating advanced, non-invasive technologies for the diagnosis of pulmonary TB using exhaled breath samples. While

previous reviews have addressed aspects of this field [3, 9, 10], they were often constrained by narrow populations, technological scope, or narrative synthesis. In contrast, the present review systematically maps the landscape of breath-based diagnostics across different exhaled breath sample types and analytical platforms, while also considering POC feasibility and alignment with 2024 WHO's TPP. A key strength of this review is the systematic and transparent assessment of methodological quality alongside reported diagnostic performance. By explicitly evaluating critical domains such as reference standards, participant comparability and sample size justification, the review provides a balanced and cautious interpretation of exhaled-breath-based diagnostic approaches for pulmonary tuberculosis. Moreover, the focused inclusion of breath-based technologies applied exclusively to pulmonary TB enhances the clinical relevance of the findings and offers practical guidance for the design of future diagnostic accuracy studies.

The methodological quality of the included studies varied substantially, with several reports lacking sample size justification, using heterogeneous reference standards, or recruiting true-positive and true-negative participants from different

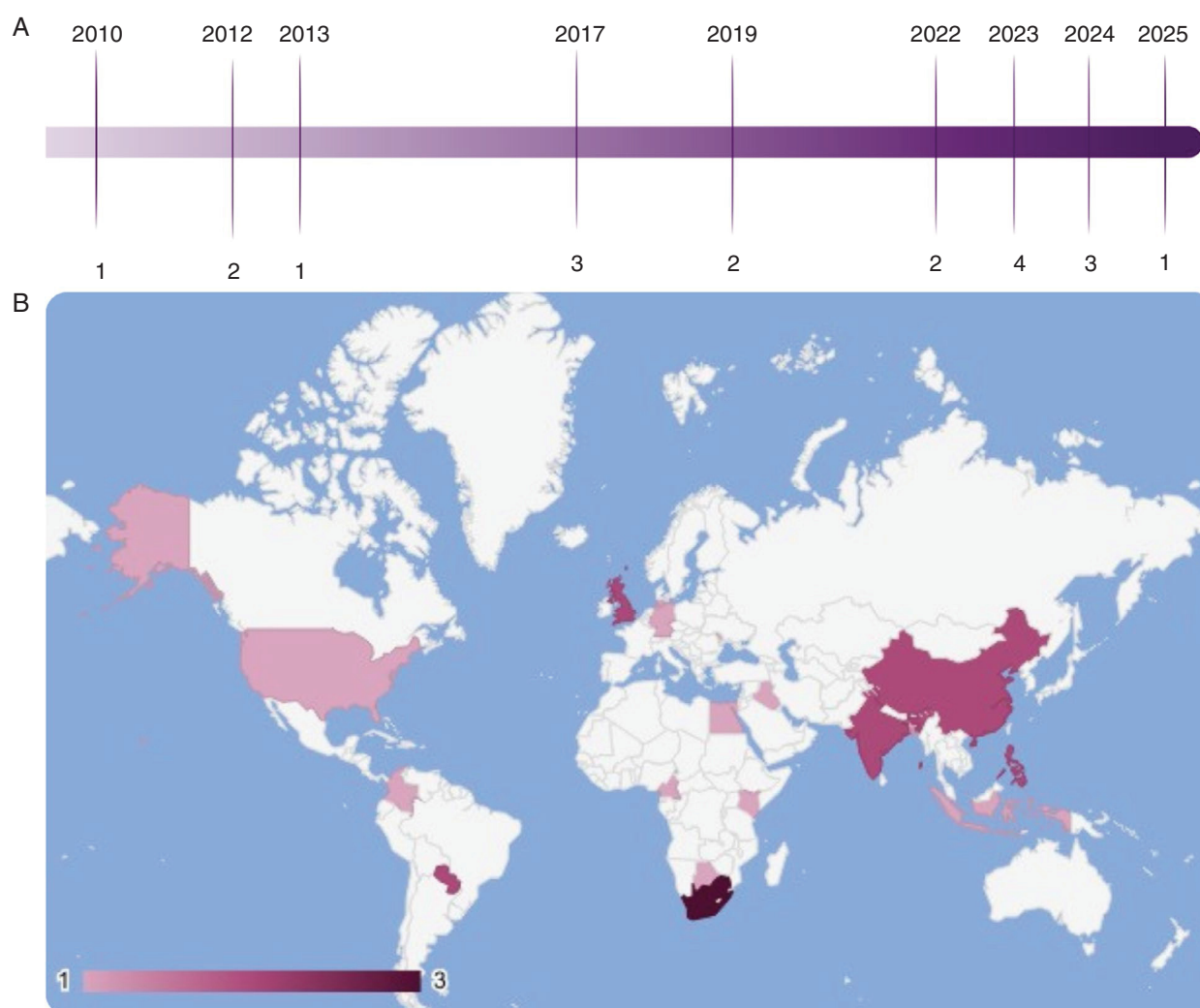


FIGURE 2 | Geographic distribution and year of publication of the 19 included studies. (A) The number of studies per year (2010–2025); (B) All countries represented in the included studies, including those from multicentre investigations.

populations, which may limit the generalizability of their reported diagnostic performance.

Although some studies enrolled paediatric populations, the available evidence is heterogeneous and predominantly derived from adult cohorts; therefore, age-stratified performance comparisons were outside the scope of this scoping review and remain an important gap for future research.

Methodological heterogeneity remains a critical barrier to the reproducibility and clinical translation of breath-based diagnostics. Differences in sample collection protocols, sensor technologies, environmental control and data analysis pipelines contribute to inconsistent performance across studies. As highlighted by Rodríguez-Pérez et al., diagnostic models often suffer a substantial drop in classification accuracy when applied to independent cohorts—falling from 85% to as low as 41%—reflecting poor generalizability and potential overfitting [35]. In TB-specific applications, Coronel Teixeira et al. reported only 50% accuracy when externally validating an e-nose platform, underscoring the limitations of models developed under optimised research conditions [29]. Furthermore, Westphal et al. emphasised that pre-analytical factors such as recent diet,

humidity and sampling procedures can significantly alter the VOC profile in exhaled breath [36]. This is consistent with findings by Kirwan et al., who advocate for standardised biobanking and pre-analytical processing protocols to ensure reproducibility across metabolomics studies [37].

Despite these methodological limitations, a subset of technologies demonstrated encouraging diagnostic performance under research conditions. When diagnostic accuracy was assessed according to the WHO TPP for non-sputum-based tests, only one near-POC study met both minimum performance thresholds. Mohamed et al. [22] reported a sensitivity of 98.5% (95% CI: 92.1–100) and specificity of 100% (95% CI: 93.5–100), fulfilling the near-POC sensitivity ($\geq 75\%$) and specificity ($> 98\%$) requirements. However, this study did not meet the TPP time-to-result criterion ($\leq 2\text{h}$) and did not include people living with HIV. Breath-based approaches nonetheless offer the significant advantage of non-invasive sample collection, making them especially promising for individuals unable to expectorate sputum, such as children or PLWH [4].

Although a subset of studies met the WHO TPP minimum performance requirements, defined by category-specific sensitivity

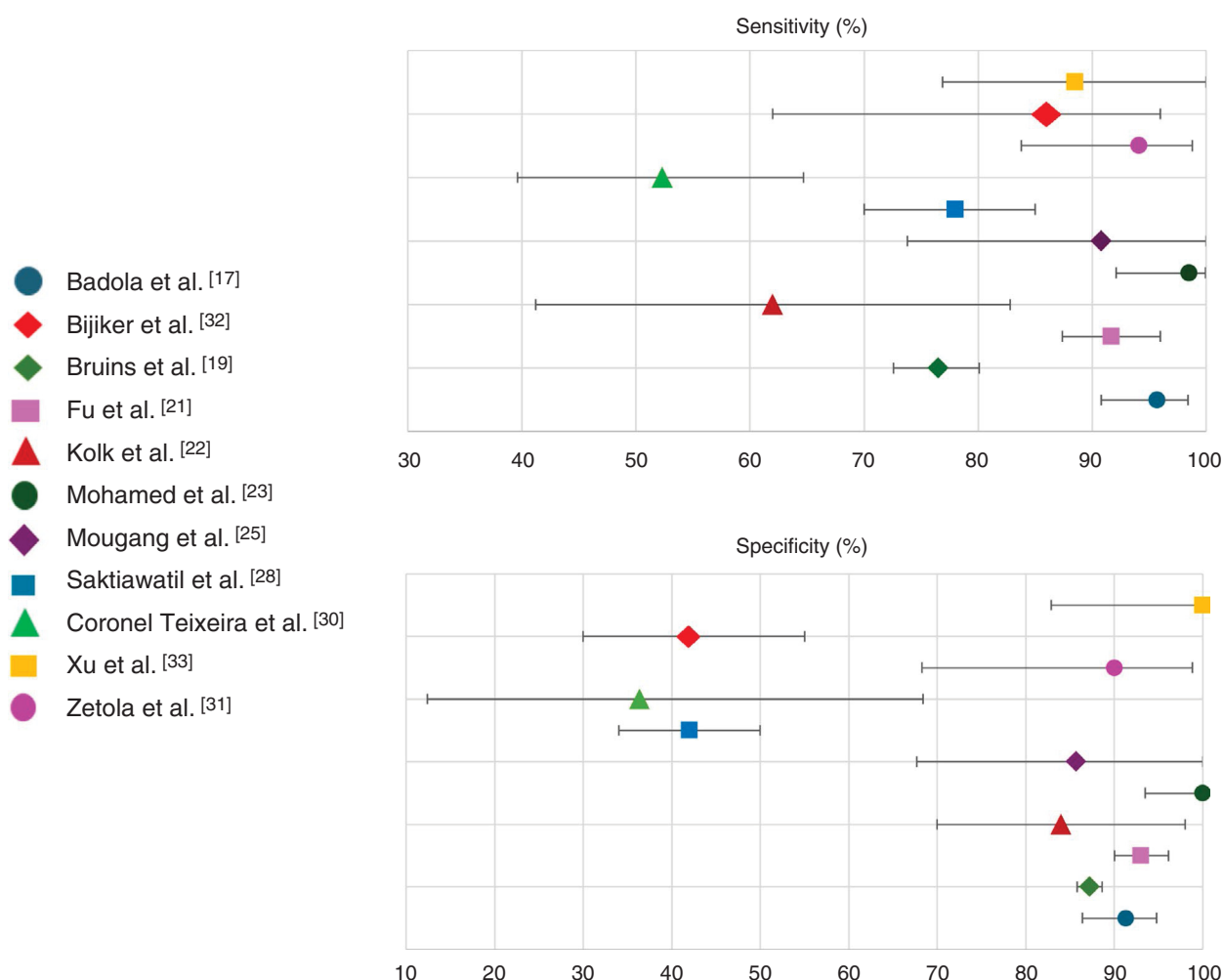


FIGURE 3 | Sensitivity (left) and specificity (right) with 95% confidence intervals for diagnostic accuracy of exhaled breath-based tests across included studies. Each point represents a single study, and error bars reflect the reported or extracted 95% confidence intervals. Colour and shape coding identify individual studies as indicated in the legend below the plots.

thresholds and a specificity >98%—their real-world applicability remains limited. Most studies were conducted in laboratory or tertiary care environments, lacking validation in routine screening contexts or peripheral healthcare settings [16–34]. This methodological setup likely contributed to performance overestimation, as optimised conditions and selective participant inclusion increase the risk of spectrum bias and limit generalizability to clinical populations [37].

From an operational perspective, most breath-based diagnostic technologies were classified as near-POC or low-complexity assays. In several studies, operational barriers were reported, including limited device portability, dependence on a stable power supply and semi-automated workflows. These limitations echo broader challenges described in the breath diagnostics literature, particularly regarding the feasibility of deploying such technologies in low-resource settings [5].

Machine learning was applied in most studies (84%), yet only a minority conducted external validation using independent datasets [21, 24, 29, 32]. Internal validation methods, such as cross-validation, were used in nine studies [17, 18, 20, 22, 23, 27, 28, 30, 31], while six studies did not report

any validation at all [16, 19, 25, 26, 33, 34]. Although internal validation is useful in early development stages, the absence of independent testing increases the risk of overfitting and limits generalizability. Then, more robust validation strategies are needed to support clinical translation [38].

Moreover, the limited inclusion of high-risk or underserved groups restricts the external validity of findings. Only six studies included PLWH, a key WHO priority population [16, 17, 24, 27, 29, 30]. Similarly, a few investigations reported subgroup analyses by comorbidity, such as diabetes or chronic lung disease, despite the known impact of host factors on VOC profiles [39]. Paediatric populations were notably underrepresented, with only two studies focusing exclusively on children, reflecting an urgent need for age-specific diagnostic validation [31, 33].

An additional underexplored dimension is the influence of pre-analytical variables on breath sample composition. Diet, hydration and environmental exposures are known to alter VOC profiles substantially, yet most studies lacked standardised pre-test protocols [40]. Six studies imposed restrictions on food intake or smoking before testing [20, 24, 28–30, 32]. Evidence from

metabolomics and breathomics literature indicates that these factors can lead to high intra- and inter-participant variability, thereby reducing diagnostic reproducibility across settings and populations [37, 41].

Technological heterogeneity remains a significant barrier to translating breath-based TB diagnostics into practice. As highlighted by Wilson [41], studies on e-nose technologies vary substantially in sensor configurations, calibration methods and ML workflows, which limit comparability and hinder standardisation across research settings.

In contrast, sputum-based diagnostics such as Truenat and LAMP underwent structured, multi-country clinical validation prior to WHO endorsement, following a phased evaluation strategy that supports generalizability and implementation in real-world settings [42]. However, most breath-based platforms—including widely used systems such as the PEN3 e-nose and IMS devices—remain confined to single-site studies conducted under controlled experimental conditions. This gap highlights the need for harmonised validation frameworks and multicentre studies, as previously advocated in the metabolomics field to improve the reproducibility and scalability of biomarker-based diagnostics [37].

This review focused exclusively on diagnostic methods based on biological exhaled air samples. Therefore, approaches based on cough-sound analysis were not eligible under the predefined Concept, whereas face-mask systems used to capture exhaled air or bioaerosols were included when aligned with this definition.

Despite the current limitations, the non-invasive nature of breath-based testing offers important operational advantages. Sputum collection remains challenging in 30%–50% of individuals with suspected TB—particularly among children, older adults and PLWH—which hampers timely diagnosis in high-burden settings [4]. In contrast, exhaled breath sampling is painless, straightforward and does not generate biohazardous waste. Additionally, integration with mobile sensors and AI algorithms presents promising opportunities for decentralised screening strategies, including potential applications in remote or home-based contexts [35].

This review has several limitations. First, most included studies did not provide sufficient data to calculate likelihood ratios (LR+ and LR–), restricting the analysis to sensitivity and specificity. In addition, substantial variability in methodological rigour—including differences in analytical approaches, reference standards, study populations and completeness of reporting—limited comparability across studies and may have contributed to performance overestimation. Moreover, AUC values were extracted as reported by each study, without harmonisation of ROC thresholds; therefore, comparisons of AUC across studies should be interpreted with caution. Additionally, extrapulmonary TB was not included because the predefined eligibility criteria restricted the scope to technologies developed for pulmonary TB diagnosis. Finally, restriction and database indexing may have led to the underrepresentation of studies from high-burden regions. Despite these challenges, this scoping review adhered to established evidence synthesis guidelines and offers a structured, comparative appraisal of current

diagnostic technologies. It provides a foundation to inform future research, standardisation efforts and innovation pathways in breath-based TB diagnostics.

5 | Conclusion

Breath-based diagnostic technologies offer significant potential as non-invasive tools to expand access to TB screening, particularly in settings where conventional diagnostics are inaccessible or impractical. Although the current evidence base reflects a steady increase in published studies and emerging diagnostic platforms, most remain in early developmental stages. Advancing the field will require standardised protocols, external validation in diverse populations and inclusion of vulnerable groups. Future research should prioritise not only diagnostic accuracy but also feasibility, reproducibility and integration into POC workflows. Coordinated investments, interdisciplinary collaboration and alignment with global health strategies are essential to translate breath-based diagnostics into scalable solutions for TB control.

Funding

The authors have nothing to report.

Conflicts of Interest

The authors declare no conflicts of interest.

Data Availability Statement

The datasets generated and analysed during the current study are available from the corresponding author upon reasonable request.

References

1. World Health Organization, *Global Tuberculosis Report 2024* (WHO, 2024), <https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2024>.
2. World Health Organization, *Target Product Profiles for Tuberculosis Diagnostics [Internet]* (WHO, 2024), <https://www.who.int/publications/item/9789240097698>.
3. C. Wattal and R. Raveendran, “Newer Diagnostic Tests and Their Application in Pediatric TB,” *Indian Journal of Pediatrics* 86, no. 5 (2019): 441–447, <https://doi.org/10.1007/s12098-018-2811-0>.
4. A. K. Luabeya, R. C. Wood, J. Shenje, et al., “Noninvasive Detection of Tuberculosis by Oral Swab Analysis,” *Journal of Clinical Microbiology* 57, no. 3 (2019): e01847-18, <https://doi.org/10.1128/JCM.01847-18>.
5. S. M. Abdulgader, A. O. Okunola, G. Ndlangalavu, et al., “Diagnosing Tuberculosis: What Do New Technologies Allow Us to (Not) do?,” *Respiration* 101, no. 9 (2022): 797–813, <https://doi.org/10.1159/000525142>.
6. J. E. Belizário, J. Faintuch, and M. G. Malpartida, “Breath Biopsy and Discovery of Exclusive Volatile Organic Compounds for Diagnosis of Infectious Diseases,” *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 10 (2021): 564194, <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.564194>.
7. M. Beccaria, T. R. Mellors, J. S. Petion, et al., “Preliminary Investigation of Human Exhaled Breath for Tuberculosis Diagnosis by Multi-dimensional Gas Chromatography–Time-Of-Flight Mass Spectrometry and Machine Learning,” *Journal of Chromatography B* 1074–1075 (2018): 46–50, <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2018.01.004>.

8. L. W. Nijman, S. M. Cristescu, and R. S. Jansen, "Broadening the Diagnostic Landscape of *Mycobacterium tuberculosis* Infection: Analyzing Exhaled Breath," *Journal of Breath Research* 19, no. 3 (2025): 034001, <https://doi.org/10.1088/1752-7163/adcfba>.
9. A. M. I. Saktiawati, D. D. Putera, A. Setyawan, Y. Mahendradhata, and T. S. van der Werf, "Diagnosis of Tuberculosis Through Breath Test: A Systematic Review," *eBioMedicine* 46 (2019): 202–214, <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.07.056>.
10. N. Chew, S. Yun, and K. C. See, "Diagnostic Accuracy of Breath Tests to Detect Pulmonary Tuberculosis: A Systematic Review," *Lung* 203, no. 1 (2025): 26, <https://doi.org/10.1007/s00408-024-00779-y>.
11. M. D. J. Peters, C. M. Godfrey, P. McInerney, Z. Munn, A. C. Tricco, and H. Khalil, "Scoping Reviews," in *JBIManual for Evidence Synthesis*, ed. E. Aromataris and Z. Munn (JBI, 2024), <https://synthesismanual.jbi.global>.
12. J. P. T. Higgins, J. Thomas, J. Chandler, et al., *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy. Version 2* (Cochrane, 2022), <https://methods.cochrane.org/sdt/handbook-dta-reviews>.
13. J. McGowan, M. Sampson, D. M. Salzwedel, E. Cogo, V. Foerster, and C. Lefebvre, "Reporting Scoping Reviews—PRISMA-ScR Extension," *Journal of Clinical Epidemiology* 123 (2020): 177–179.
14. M. Ouzzani, H. Hammady, Z. Fedorowicz, and A. Elmagarmid, "Rayyan—A Web and Mobile App for Systematic Reviews," *Systematic Reviews* 5, no. 1 (2016): 210.
15. "Automeris. WebPlotDigitizer – Version 4.6," 2023, <https://automeris.io/WebPlotDigitizer>.
16. M. Badola, A. Agrawal, D. Roy, R. Sinha, A. Goyal, and N. Jeet, "Volatile Organic Compound Identification-Based Tuberculosis Screening Among TB Suspects: A Diagnostic Accuracy Study," *Advances in Respiratory Medicine* 91, no. 4 (2023): 301–309, <https://doi.org/10.3390/arm91040024>.
17. M. Beccaria, C. Bobak, B. Maitshotlo, et al., "Exhaled Human Breath Analysis in Active Pulmonary Tuberculosis Diagnostics by Comprehensive Gas Chromatography-Mass Spectrometry and Chemometric Techniques," *Journal of Breath Research* 13, no. 4 (2019): 046003, <https://doi.org/10.1088/1752-7163/aae80e>.
18. M. Bruins, Z. Rahim, A. Bos, W. W. van de Sande, H. P. Endtz, and A. van Belkum, "Diagnosis of Active Tuberculosis by e-Nose Analysis of Exhaled Air," *Tuberculosis (Edinburgh, Scotland)* 93, no. 2 (2013): 232–238, <https://doi.org/10.1016/j.tube.2012.10.002>.
19. D. Chen, N. A. Bryden, W. A. Bryden, et al., "Non-Volatile Organic Compounds in Exhaled Breath Particles Correspond to Active Tuberculosis," *Scientific Reports* 12 (2022): 842905, <https://doi.org/10.1038/s41598-022-12018-6>.
20. L. Fu, L. Wang, H. Wang, et al., "A Cross-Sectional Study: A Breathomics-Based Pulmonary Tuberculosis Detection Method," *BMC Infectious Diseases* 23 (2023): 8112, <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08112-3>.
21. A. H. Kolk, J. J. van Berkel, M. M. Claassens, et al., "Breath Analysis as a Potential Diagnostic Tool for Tuberculosis," *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 16, no. 6 (2012): 777–782, <https://doi.org/10.5588/ijtld.11.0576>.
22. E. I. Mohamed, M. A. Mohamed, M. H. Moustafa, et al., "Qualitative Analysis of Biological Tuberculosis Samples by an Electronic Nose-Based Artificial Neural Network," *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 21, no. 4 (2017): 433–438, <https://doi.org/10.5588/ijtld.16.0677>.
23. S. F. Mosquera-Restrepo, S. Zuberogoitia, L. Gouxette, et al., "A *Mycobacterium tuberculosis* Fingerprint in Human Breath Allows Tuberculosis Detection," *Nature Communications* 13 (2022): 7666, <https://doi.org/10.1038/s41467-022-35453-5>.
24. Y. C. Ketchanji Mougang, L. M. Endale Mangamba, R. Capuano, et al., "On-Field Test of Tuberculosis Diagnosis Through Exhaled Breath Analysis With a Gas Sensor Array," *Biosensors-Basel* 13, no. 5 (2023): 70, <https://doi.org/10.3390/bios13050570>.
25. M. Phillips, V. Basa-Dalay, G. Bothamley, et al., "Breath Biomarkers of Active Pulmonary Tuberculosis," *Tuberculosis* 90, no. 2 (2010): 145–151, <https://doi.org/10.1016/j.tube.2010.01.003>.
26. M. Phillips, V. Basa-Dalay, J. Blais, et al., "Point-Of-Care Breath Test for Biomarkers of Active Pulmonary Tuberculosis," *Tuberculosis (Edinburgh, Scotland)* 92, no. 4 (2012): 314–320, <https://doi.org/10.1016/j.tube.2012.04.002>.
27. A. M. I. Saktiawati, Y. Stienstra, Y. W. Subronto, et al., "Sensitivity and Specificity of an Electronic Nose in Diagnosing Pulmonary Tuberculosis Among Patients With Suspected Tuberculosis," *PLoS One* 14, no. 6 (2019): e0217963, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217963>.
28. R. Coronel Teixeira, M. Rodríguez, N. de Jiménez Romero, et al., "The Potential of a Portable, Point-Of-Care Electronic Nose to Diagnose Tuberculosis," *Journal of Infection* 75, no. 4 (2017): 330–337, <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2017.08.003>.
29. R. Coronel Teixeira, L. Gómez, E. González, et al., "The Accuracy of an Electronic Nose to Diagnose Tuberculosis in Patients Referred to an Expert Centre," *PLoS One* 18, no. 11 (2023): e0276045, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0276045>.
30. N. M. Zetola, C. Modongo, O. Matsiri, et al., "Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis and Assessment of Treatment Response Through Analyses of Volatile Compound Patterns in Exhaled Breath Samples," *Tuberculosis (Edinburgh, Scotland)* 107 (2017): 79–84, <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2016.12.006>.
31. E. M. Bijker, J. P. Smith, W. Mchembere, et al., "Exhaled Breath Analysis: A Promising Triage Test for Tuberculosis in Young Children," *Tuberculosis (Edinburgh, Scotland)* 142 (2024): 102566, <https://doi.org/10.1016/j.tube.2024.102566>.
32. R. Xu, Y. Zhang, Z. Li, et al., "Breathomics for Diagnosing Tuberculosis in Diabetes Mellitus Patients," *Frontiers in Molecular Biosciences* 11 (2024): 1436135, <https://doi.org/10.3389/fmolb.2024.1436135>.
33. L. Meiwes, I. Kontsevaya, D. Chesov, et al., "Whispers in the Wind: Face Mask Sampling for *Mycobacterium Tuberculosis* Detection in Children With Pulmonary Tuberculosis," *Journal of Infectious Diseases* 230 (2024): jiac282, <https://doi.org/10.1093/infdis/jiae282>.
34. M. A. Alfahdawi, Y. M. Abdulateef, and H. N. Eyada, "The Diagnostic Reliability of a Novel 13-Carbon Urea Breath Test in the Identification of an Active Pulmonary Tuberculosis," *Egyptian Journal of Medical Microbiology* 34, no. 1 (2025): 1396, <https://doi.org/10.21608/ejmm.2025.342394.1396>.
35. R. Rodríguez-Pérez, L. Fernández, and S. Marco, "Overoptimism in Cross-Validation When Using Partial Least Squares-Discriminant Analysis for Omics Data: A Systematic Study," *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 410, no. 23 (2018): 5981–5992, <https://doi.org/10.1007/s00216-018-1217-1>.
36. K. Westphal, D. Dudzik, M. Waszczuk-Jankowska, B. Graff, K. Narkiewicz, and M. J. Markuszewski, "Common Strategies and Factors Affecting Off-Line Breath Sampling and Volatile Organic Compounds Analysis Using Thermal Desorption-Gas Chromatography-Mass Spectrometry (TD-GC-MS)," *Metabolites* 13, no. 1 (2022): 8, <https://doi.org/10.3390/metabo13010008>.
37. J. A. Kirwan, L. Brennan, D. Broadhurst, et al., "Preanalytical Processing and Biobanking Procedures of Biological Samples for Metabolomics Research: A White Paper, Community Perspective," *Clinical Chemistry* 64, no. 8 (2018): 1158–1182, <https://doi.org/10.1373/clinchem.2018.287045>.
38. F. Maleki, K. Ovens, R. Gupta, C. Reinhold, A. Spatz, and R. Forghani, "Generalizability of Machine Learning Models: Quantitative

Evaluation of Three Methodological Pitfalls,” 2022 arXiv, <https://arxiv.org/abs/2202.01337>.

39. A. Krilaviciute, M. Leja, A. Kopp-Schneider, et al., “Associations of Diet and Lifestyle Factors With Common Volatile Organic Compounds in Exhaled Breath of Average-Risk Individuals,” *Journal of Breath Research* 13, no. 2 (2019): 026006, <https://doi.org/10.1088/1752-7163/aaf3dc>.

40. P. Yin, R. Lehmann, and G. Xu, “Effects of Pre-Analytical Processes on Blood Samples Used in Metabolomics Studies,” *Analytical and Bio-analytical Chemistry* 407, no. 17 (2015): 4879–4892, <https://doi.org/10.1007/s00216-015-8565-x>.

41. A. D. Wilson, “Recent Progress in the Design and Clinical Development of Electronic-Nose Technologies,” *Nanobiosensors in Disease Diagnosis* 5 (2016): 15–27, <https://doi.org/10.2147/ndd.s66278>.

42. World Health Organization, *WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis. Module 3: Diagnosis – Rapid Diagnostics for Tuberculosis Detection, 2021 Update* (WHO, 2021).

Supporting Information

Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section. **Figure S1:** Overview of sensitivity (A) and specificity (B) values reported across included studies, presented for descriptive comparison. **Data S1:** tmi70084-sup-0002-supinfo.docx.