

Métodos diagnósticos para tuberculose: uma revisão integrativa

Diagnostic methods for tuberculosis: an integrative review

Eduardo Rafael **TASSINARI**¹, Gustavo Garcia **FERREIRA**¹, Naiara Bozza **PEGORARO**², Keite da Silva **NOGUEIRA**¹.

RESUMO

Introdução: A tuberculose é doença muito prevalente, com 5,8 milhões de casos ao ano, podendo apresentar padrão multissistêmico de acometimento, sendo mais comum a forma pulmonar.

Objetivo: Revisão de literatura acerca dos métodos existentes de diagnóstico da tuberculose, focada em suas eficácias.

Método: Foi realizada revisão integrativa por meio de publicações de 2016 a 2022 obtidas na base de dados PubMed e Scielo. Foram usados os descritores: *Mycobacterium tuberculosis* AND diagnosis. Foram obtidos 14 artigos que satisfizeram os critérios de inclusão.

Resultado: Das formas de diagnóstico existem exames de imagem (Raio-X e tomografia computadorizada), baciloscopia, cultura e moleculares.

Conclusão: Os métodos por imagem têm relevância quando seus achados são correlacionados com a clínica e podem auxiliar no diagnóstico. Nos métodos bacteriológicos, o sistema do GeneXpert Ultra apresenta maior custo-benefício, com valores de sensibilidade e especificidade altos - acima de 90% - superior à baciloscopia, e com menor tempo para realização em comparação com a cultura.

PALAVRAS-CHAVE: Tuberculose. Diagnóstico. Tuberculose Pulmonar.

ABSTRACT

Introduction: Tuberculosis is a very prevalent disease, with 5.8 million cases per year, and may present a multisystem pattern of involvement, with the pulmonary form being the most common.

Objective: Literature review on existing methods used to diagnose tuberculosis.

Method: An integrative review was carried out through publications from 2016 to 2022 in the PubMed and Scielo publication database. The descriptors were used: *Mycobacterium tuberculosis* AND diagnosis. Fourteen articles that met the inclusion criteria were obtained.

Result: Among the ways of diagnosing tuberculosis, there are imaging tests (X-ray and computed tomography), bacilloscopy, culture and molecular tests.

Conclusion: Imaging methods have their findings correlated and can aid in the diagnosis. In bacteriological methods, the GeneXpert Ultra system is cost-effective, with high sensitivity and specificity values - above 90% -, superior to bacilloscopy, with a shorter time to perform compared to culture.

KEYWORDS: Tuberculosis. Diagnosis. Pulmonary tuberculosis.

INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) representa doença com muitos diagnósticos anuais a nível mundial, apesar da existência de vacinação e de tratamento para essa condição. Segundo a OMS, no ano de 2020 foram notificados 5,8 milhões de casos de TB. Além disso, durante a pandemia de COVID-19 houve redução no acesso da população ao diagnóstico e ao tratamento, fazendo com que o número de óbitos no ano de 2020 fosse de aproximadamente 1,5 milhão de pessoas.⁴

TB é doença que pode apresentar padrão multissistêmico de acometimento; porém, é importante de se destacar que a forma mais comum é a pulmonar. Nesse sentido, há necessidade de busca ativa, sobretudo nos pacientes que apresentarem sintomas respiratórios por mais de 3 semanas. Nesse sentido, é importante considerar tosse por mais de 3 semanas, febre vespertina, sudorese noturna e emagrecimento. Esses sintomas podem estar presentes na forma primária, secundária e disseminada.⁶

A TB pulmonar primária se caracteriza por ocorrer após o primeiro contato do indivíduo com o bacilo e, por esse motivo, é mais comum em crianças. As manifestações podem ter caráter arrastado com presença de febre baixa, sudorese noturna e inapetência.⁶

Por outro lado, a TB pulmonar secundária pode ocorrer em qualquer idade e tem como característica marcante a presença de tosse seca ou produtiva. Caso a tosse seja produtiva essa pode se caracterizar por ser mucoide, purulenta, podendo ter sangue. Já com relação a febre ela tende a ser baixa, não ultrapassando 38,5 °C, sem a presença de calafrios e de padrão vespertino. A sudorese noturna e a perda de peso também podem estar presentes.⁶ No caso de pacientes de risco com quadro de tosse, HIV, presidiários, moradores de rua, moradores de instituições de longa permanência e profissionais de saúde há necessidade de rastreio para TB mesmo sem a duração de 3 semanas, a qual é utilizada como parâmetro para busca ativa de TB na população geral.¹³

A terceira forma é a TB miliar, forma grave da doença, sendo mais comum em pacientes imunocomprometidos. Ela representa aspecto radiológico pulmonar específico com a disseminação por ampla área do parênquima pulmonar. Nesses casos há frequentemente a presença de febre, astenia, emagrecimento e tosse.⁶

Além do acometimento pulmonar a TB pode realizar acometimento extrapulmonar. A forma mais comum em pacientes HIV negativos é a pleural e se caracteriza pela presença de astenia, emagrecimento, anorexia, febre e tosse seca. Nesses casos, o diagnóstico pode ser confirmado pelo líquido pleural de caráter exsudativo, com predomínio de linfócitos e com pequena presença de BAAR. Outras formas que também podem ocorrer na TB são a de empiema pleural tuberculoso, ganglionar periférica, meningoencefálica, pericárdica e óssea.⁶

Vale destacar que a TB extrapulmonar é paucibacilar, podendo requerer procedimentos invasivos para a coleta de amostra clínica. Nesses casos, é importante

complementar a investigação com testes bacteriológicos, histológicos e moleculares, os quais podem ser associados à clínica e aos exames de imagem na busca do diagnóstico.¹³

Além disso, em alguns casos, é importante avaliar a presença de infecção latente por TB que se caracteriza pela infecção por *M. tuberculosis* sem que haja a presença de replicação bacteriana. Nesses casos, pode haver presença de resultados imunológicos positivos para infecção, porém sem sintomatologia associada. Entretanto, vale destacar que em caso de diminuição da imunidade de células-T essa infecção pode se tornar ativa.¹⁴ Outro ponto importante de se destacar é que indivíduos que adquirem TB latente têm chance de 4-6% de desenvolver TB ativa ao longo da vida; o maior risco é nos 2 primeiros anos depois da infecção. Além disso, algumas condições aumentam a predisposição para a ativação da infecção, são elas: infecção por HIV, diabetes melito, silicose e uso crônico de corticoides.⁵

Por ser doença de alta importância e prevalência no Brasil, o diagnóstico precoce é fundamental para iniciar o tratamento e combater as formas graves e a transmissão para outros indivíduos. Por conta disso, o objetivo do trabalho foi fazer revisão de literatura acerca dos métodos existentes de diagnóstico da TB, com foco em suas eficácias.

MÉTODOS

Foi realizada revisão integrativa por meio de publicações obtidas na base de dados do PubMed e Scielo. Foram usados os seguintes descritores: *Mycobacterium tuberculosis* AND diagnosis. Os fatores de inclusão foram: textos em língua portuguesa e inglesa, publicações de 2016 a 2022 com disponibilidade de texto completo e gratuito. Para o estudo de manuais e diretrizes propostas pelo Ministério da Saúde e da OMS, foram utilizados os endereços eletrônicos oficiais dos respectivos órgãos. Os fatores de exclusão foram: textos que tratassem superficialmente do tema, artigos duplicados ou que não contemplassem o objetivo deste trabalho. Foram obtidos 14 artigos que satisfizeram as condições impostas. Foram considerados aspectos em comum dos artigos selecionados: considerar apenas os métodos diagnósticos de TB e não de outras doenças, como utilizar as ferramentas diagnósticas e dados sobre sua utilização.

RESULTADOS

O diagnóstico é baseado tanto nas análises de sintomas clínicos associados com exames de imagem, quanto na detecção da micobactéria em exames laboratoriais que envolvem cultura, a baciloscopia e teste usando a técnica de Real Time Polymerase Chain Reaction (RT-PCR).¹²

A radiografia de tórax representa o método de escolha na avaliação inicial na suspeita. Sua utilização deve ser feita de maneira concomitante com os exames laboratoriais para maior acurácia diagnóstica. Com relação aos achados pode haver a presença de cavidades, nódulos, consolidações, processos

intersticiais e derrames pleurais, estes processos decorrem da inflamação e do edema decorrentes do processo infeccioso. Quando for feita a notificação do caso de TB é importante seguir o padrão da Figura 1.^{6,9}

Classificação	Achados
Normal	Sem alterações sugestivas de atividade de TB
Suspeito	Alterações sugestivas de atividade de TB e como cavidades, consolidações, massas, processo intersticial (miliari), derrame pleural e alargamento de mediastino
Sequela	Imagens sugestivas de lesões cicatriciais, como bandas, retrações parenquimatosas e calcificações
Outras doenças	Imagens sugestivas de pneumopatias não tuberculosas, como doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e outras doenças respiratórias

Fonte: Adaptado de: BRASIL, Ministério da Saúde, 2019

FIGURA 1 - Classificação da radiografia de tórax

Além disso, nos casos de TB sensível a medicamentos o tamanho das lesões observadas no raio-X podem auxiliar na predição da carga bacteriana. Pacientes que apresentam cavidades na radiografia estão associados à maior carga bacteriana com maior risco de falha no tratamento.¹⁰

A TC de tórax representa exame com maior sensibilidade. Ela é de importância nos casos de raio-X normal com alta suspeita para TB, pois permite identificar sinais de atividade ou de sequelas de TB (Figura 2), encontrando nódulos centrolobulares, espessamento de parede brônquica, lesões em padrão de árvore em brotamento e cavidades.⁶

Sinais sugestivos de TB ativa	Sinais sugestivos de sequela de TB
Cavidades de paredes espessas, nódulos, nódulos centrolobulares de distribuição segmentar, nódulos centrolobulares confluentes, consolidações, espessamento de paredes brônquicas, aspecto de “árvore em brotamento”, massas e bronquiectasias.	Bandas, nódulos calcificados, cavidades de paredes finas, bronquiectasias de tração, espessamento pleural.

Fonte: Adaptado de: BRASIL, Ministério da Saúde, 2019.

FIGURA 2 - Classificação da TC de tórax

Exames de imagem nos diferentes estágios de TB

O bacilo inicialmente forma no parênquima do pulmão lesão inflamatória de padrão granulomatoso que pode se apresentar com opacidade parenquimatosa, denominada de foco primário ou nódulo de Ghon. A partir deste foco pode haver o desenvolvimento de necrose caseosa com a formação de cavidades, além da disseminação broncogênica. Em alguns casos, pode haver a progressão para um acometimento linfonodal, podendo envolver as cadeias dos linfonodos mediastinais e dos hilares com alargamento do mediastino. Esse acometimento pode ser visto nos exames de imagem pela presença de linfonodomegalias; porém, vale destacar que estas são melhores visualizadas na TC de tórax.⁶ Além disso, na TB primária pode haver a presença de infiltrados inflamatórios semelhantes à pneumonia lobar, além do desenvolvimento de derrame pleural em 25% dos casos.¹⁴ Já na TB secundária, as alterações de imagem são semelhantes às presentes na primária; porém, é importante destacar a presença de sinais de cicatrização da infecção prévia. Nesses casos, pode haver bandas, retração do parênquima afetado e calcificações. Além disso, o parênquima pode sofrer atelectasia, tanto segmentar quanto lobar, lesões sugestivas de sequelas

de TB.⁶ Outrossim, também pode ser destacada a presença de cavidades, necrose e destruição tecidual, sobretudo, dos lóbulos superiores.¹⁴

Os exames de imagem podem contribuir, juntamente aos sintomas e exames laboratoriais, para o estabelecimento do diagnóstico. Além disso, podem ser usados outros testes para avaliar se o tratamento está sendo eficaz com a redução das lesões decorrentes do processo infeccioso. Esse fator é importante sobretudo nos pacientes que apresentam dificuldades de confirmar o diagnóstico por testes bacteriológicos, como no caso dos imunossuprimidos ou crianças jovens, em que a coleta do material para análise laboratorial pode ser de difícil realização.²

Diagnóstico bacteriológico

São utilizados bacterioscopia, cultura e testes moleculares para averiguar a presença de micobactérias. As amostras devem satisfazer condições as quais determinam a qualidade e eficiência dos testes aplicados.⁷ Dentre elas são as de maior evidência: indicação correta da pesquisa de micobactérias, seleção de amostra mais condizente, cuidado na coleta e no transporte, acondicionamento e recepção de amostras. As fases iniciais do exame bacteriológico que correspondem às etapas de coleta e encaminhamento das amostras suspeitas de TB são de responsabilidade dos serviços que primeiro identificaram o caso suspeito.⁶ Inicialmente, deve-se analisar se o sítio de onde será coletada a amostra no processo de doença ativa. Desse modo, a diferenciação de locais onde há amostras sugestivas de TB pulmonar ou extrapulmonar é fundamental. Na Figura 3, pode-se observar os sítios anatômicos sugestivos de tuberculose pulmonar e extrapulmonar.⁶

Tuberculose pulmonar	Tuberculose extrapulmonar
Escarro espontâneo	Úrina
Escarro induzido	Líquidos: pleural, sinovial, peritoneal, pericárdico, ascítico e cefalorraquidiano
Fragmento de tecido pulmonar- biópsia pulmonar	Secreções ganglionares e de nódulos
Aspirado transtraqueal	Fragmentos de tecidos: biópsias cutâneas, de ossos e de órgãos.
Lavado gástrico	Secreções purulentas de pele, nariz, ouvido, olhos e garganta
Lavado broncoalveolar	Sangue e aspirado de medula

Fonte: Adaptado de: BRASIL, 2022.

FIGURA 3 - TB pulmonar ou extrapulmonar

Os cuidados sobre a coleta e transporte das amostras envolvem parâmetros que versam sobre: qualidade e quantidade de amostra, aspectos físicos do recipiente, requisição de exame, local da coleta e orientações ao paciente.⁶ A amostra de boa qualidade e quantidade é aquela que vem da árvore traqueobrônquica - no caso do escarro -, que é a principal para TB pulmonar em volume de 5-10 ml. Esse material, por sua vez, deve ser armazenado em recipiente de plástico descartável com boca larga, tampa de rosca e capacidade de 35-50 ml.⁶ O paciente deve receber orientações acerca do modo que será colhido o material e do melhor local em que isso deverá ser feito - local aberto ou lugares com condições adequadas de biossegurança.⁶ As amostras

devem ser enviadas ao laboratório imediatamente para refrigeração adequada, proteção contra a luz solar e evitar riscos de derramamento.⁷ Caso essas condições não sejam atendidas, a correlação clínico/laboratorial fica prejudicada.

Baciloscopia

Ela é meio importante de diagnóstico de TB ao conseguir detectar aqueles pacientes bacilíferos, ou seja, os que conseguem transmitir aos demais a micobactéria.¹³ É feita pela pesquisa de BAAR por meio de um esfregaço com amostra padronizada e sob o método de Ziehl-Neelsen, o mais difundido no país.⁶ É método relativamente simples. Apesar disso, existe recomendação da OMS de que os laboratórios passem a usar a microscopia de LED ao invés da convencional, por sua maior segurança ao operador e por serem mais adequados aos lugares de recursos mais escassos.⁷ Juntamente a esse fato, a microscopia de LED também se apresentou como método com sensibilidade superior em aproximadamente 10% ao comparado com o tradicional.¹¹

Apresentando sensibilidade de 80% para amostras de escarro espontâneo em situações em que há a presença de lesões cavitadas e extensas, a baciloscopia possui redução desse valor em pacientes com coinfeção pelo HIV, com variação de 20-60%.¹³ Além disso, ela é dependente da amostra. Diante disso, em crianças, o exame também terá valores de sensibilidade reduzidos, haja vista a dificuldade que essa população possui em produzir boas amostras. Por fim, os casos de TB extrapulmonares também reduzem a sensibilidade do teste.⁶

Contudo, existe incremento nos valores de sensibilidade da TB pulmonar, de acordo com maior número de testes e 2 ou 3 amostras devem ser enviadas com volume ideal de 5-10 ml em cada.¹³ O aumento ocorre da seguinte maneira: há ganho de 10-14% a partir da segunda, em relação à primeira, e 5-8% na terceira em relação às preliminares. Esses fatos são o embasamento para o Ministério da Saúde orientar a coleta em dias distintos de duas amostras diferentes. A baciloscopia é interpretada de acordo com a quantidade de BAAR encontrada no escarro em relação ao número de campos. Para cada valor atribui-se uma quantidade correspondente em cruzes.⁷ (Figura 4)

Leitura	Resultado
Não são encontrados BAAR em 100 campos observados	NEGATIVO
1 a 9 BAAR em 100 campos observados	Relata-se a quantidade de bacilos encontrados
10 a 99 BAAR em 100 campos observados	POSITIVO +
1 a 10 BAAR por campo em 50 campos observados	POSITIVO ++
Em média mais de 10 BAAR por campo em 20 campos observados	POSITIVO +++

Fonte: Adaptado de: BRASIL, Ministério da Saúde, 2022

FIGURA 4 - Interpretação dos resultados obtidos na baciloscopia

Cultura

A cultura permite o crescimento e o isolamento de BAAR por intermédio da semeadura de amostra clínica nos meios específicos para o crescimento das micobactérias.^{7,13} É teste com sensibilidade e especificidade expressivas, na casa dos 80-98%, respectivamente.¹³ Ele também se faz de boa utilidade em

situações em que a baciloscopia apresentar-se negativa, elevando a detecção da doença em aproximadamente 30%.⁷ A cultura também se mostra vantajosa ao permitir o posterior teste de sensibilidade do microrganismo aos fármacos anti-TB e a identificação da espécie de micobactéria isolada por métodos moleculares.⁶

Os meios em que a cultura pode ser realizada são subdivididos em sólidos e líquidos. Os sólidos, como o de Lowenstein-Jensen e o de Ogawa-Kudoh, são vantajosos no aspecto de apresentarem baixa contaminação e serem de relativo baixo custo.⁶ Contudo, esses meios de cultura apresentam tempo de crescimento bacteriano elevado - variando de 2-8 semanas -, o que torna preferível o uso de outro tipo de meio, o líquido, que por sua vez, utiliza métodos automatizados que fazem com que o tempo de resultado seja menor, até 12 dias, em casos positivos.⁷ Em amostras de TB extrapulmonar a cultura apresenta variada sensibilidade de acordo com o sítio analisado. É considerada padrão-ouro pela OMS e o Ministério da Saúde e preconiza que seja usada nos locais em que se tenha o teste Xpert em casos com diagnóstico de TB por TRM-TB independente, se há resistência à rifampicina ou casos suspeitos com persistência do quadro clínico, mas com TRM-TB negativo. Já em locais sem o TRM-TB o diagnóstico será feito pela baciloscopia e a cultura deve ser realizada em todos os casos suspeitos de TB.^{7,13}

Teste molecular

O teste Xpert MTB/RIF feito com o uso do Sistema GeneXpert. É baseado na técnica da Real Time Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) e está disponível na rede pública para uso. Tem utilidade na detecção de M. tuberculosis e na possível resistência deste microrganismo à rifampicina.⁶

O Xpert MTB/RIF Ultra foi criado a partir do sistema supracitado, com performance superior à sua versão anterior na detecção da M. tuberculosis e da identificação da resistência à rifampicina, em especial em amostras paucibacilares. As mudanças realizadas consistiram em alterações no design do cartucho, nos parâmetros termais utilizados, na PCR e na detecção de mutações.¹ Os cartuchos Ultra possuem sensibilidade de 90,9% e especificidade de 95,6% para a verificação da presença de MTB e sensibilidade de 94,9% e especificidade de 99,1% acerca da resistência à rifampicina.³ O cartucho Ultra funciona sob algumas características as quais são listadas na Figura 5.

Equipamento	GeneXpert (6 cores)
Incubação da amostra	15 minutos com o reagente da amostra
Sondas	1 sonda de controle de processamento da amostra 4 sondas que se ligam na região do rpoB, 2 sondas que se ligam às sequências IS1081 e IS 6110
Alvos	Região central do gene rpoB Sequências de inserção (IS6110 e IS1081)
Deteção de resistência	Curva de temperatura de melting: quatro sondas de região complementar de rpoB
Volume do escarro	Volume mínimo de 1 ml
Volume de PCR	50 µl
Tempo para o resultado	65 minutos - resultado "não detectado" 77 minutos - resultado "detectado"
Limite de detecção	16 UFC/ml
Temperatura de armazenamento	2 °C a 28 °C

Fonte: BRASIL, Ministério da Saúde, 2022

FIGURA 5 - Características do cartucho GeneXpert Ultra

Contudo, o cartucho do sistema GeneXpert Ultra MTB-RIF só testa apenas a resistência à rifampicina, que é o primeiro fármaco no tratamento da tuberculose. A resistência à isoniazida, por sua vez, exige o uso de cartucho específico para o teste (MTB-XDR) que é mais complexo de ser feito.⁸ Atualmente, a OMS recomenda que o TRM-TB seja o teste aplicado para o diagnóstico inicial de TB, em substituição à baciloscopia e cultura. Contudo, esses exames ainda têm valor importante no acompanhamento e tratamento. A indicação de uso do teste para diagnóstico inicial é em todas as crianças e adultos com sinais e sintomas que são sugestivos de TB.⁷

Acerca dos materiais que podem ser utilizados no equipamento, para a TB pulmonar podem ser: escarro, escarro induzido, lavado brônquico-alveolar e lavado gástrico. Já para extrapulmonar a gama de amostras é de: LCR, biópsia de linfonodos, macerados de tecido, líquido sinovial, líquido peritoneal, líquido pericárdico, líquido pleural e urina.⁷

O teste, em sua versão Ultra, pode apresentar 3 resultados distintos quanto à presença de MTB. São eles: detectado-correspondente ao positivo; não detectado - correspondente ao negativo; e detectados traços. Esse último resultado, por sua vez, assume diferentes interpretações que variam de acordo com o paciente fonte do material.³

Assim, em PVHIV, em crianças com idade inferior a 10 anos e amostras de TB extrapulmonar o resultado “MTB detectados traços” é considerado positivo, mas com a resistência a rifampicina indeterminada. Já nas demais situações, o resultado traços é inconclusivo e a investigação deve prosseguir. Já para a resistência à rifampicina os resultados variam em sensível, resistente e indeterminado.¹³

CONCLUSÃO

Tanto os métodos por imagem quanto os bacteriológicos possuem relevância nas diversas populações acometidas pela TB. Os métodos por imagem têm relevância quando seus achados são correlacionados com a clínica e podem auxiliar no diagnóstico. Em contrapartida, nos métodos bacteriológicos o sistema do GeneXpert Ultra é o que se apresenta com maior custo-benefício, haja vista seus valores de sensibilidade e especificidade altos - acima de 90% em ambos os casos - o que o torna superior à baciloscopia que apresenta valores abaixo quando analisa determinados grupos específicos. Aliado a isso, há menor tempo necessário para a realização dos testes moleculares em comparação com a cultura, fato que traz agilidade ao processo diagnóstico e seguimento de conduta terapêutica.

Trabalho realizado no

¹Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil;

²Hospital Universitário Evangélico Mackenzie, Curitiba, PR, Brasil.

Fonte de financiamento: Não há

Conflito de interesse: Não

Correspondência:

Naiara Bozza Pegoraro

Email: naiarabpegoraro@gmail.com

Contribuição dos autores

Conceituação: Eduardo Rafael Tassinari

Metodologia: Gustavo Garcia Ferreira

Administração do projeto: Naiara Bozza Pegoraro

Redação (revisão e edição): Keite da Silva Nogueira

REFERÊNCIAS

1. Chakravorty S, Simmons AM, Rowneki M, Parmar H, Cao Y, Ryan J, et al. The New Xpert MTB/RIF Ultra: Improving Detection of Mycobacterium tuberculosis and Resistance to Rifampin in an Assay Suitable for Point-of-Care Testing. *Nacy CA*, editor. *mBio*. 2017 Sep 6;8(4).
2. Chest radiography in tuberculosis detection. Summary of current WHO recommendations and guidance on programmatic approaches [Internet]. [cited 2022 Sep 12]. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/252424/9789241511506-eng.pdf?sequence=>
3. Diagnóstico Laboratorial da Tuberculose TRM-TB [Internet]. Available from: https://telelab.aids.gov.br/moodle/pluginfile.php/339755/mod_resource/content/2/Tuberculose%20manual%20modulo%201%20%281%29.pdf
4. Global tuberculosis report 2021 [Internet]. *www.who.int*. 2021. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>
5. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2016 Dec 8;64(2):e1–33. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/64/2/e1/2629583>
6. Manual de Recomendações para o Controle da tuberculose no Brasil | Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis [Internet]. *Aids.gov.br*. 2019. Available from: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2019/manual-de-recomendacoes-para-o-controle-da-tuberculose-no-brasil>
7. Manual de Recomendações para o Diagnóstico Laboratorial de Tuberculose e Micobactérias não Tuberculosas de Interesse em Saúde Pública no Brasil [Internet]. [cited 2022 Sep 11]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-contudo/publicacoes/publicacoes-svs/tuberculose/manual-de-recomendacoes-e-para-diagnostico-laboratorial-de-tuberculose-e-micobacterias-nao-tuberculosas-de-interesse-em-saude-publica-no-brasil.pdf>
8. Mvelase NR, Mlisana KP. Xpert MTB/XDR for rapid detection of drug-resistant tuberculosis beyond rifampicin. *The Lancet Infectious Diseases*. 2022 Feb;22(2):156–7.
9. Pai M, Behr MA, Dowdy D, Dheda K, Divangahi M, Boehme CC, et al. Tuberculosis. *Nature Reviews Disease Primers* [Internet]. 2016 Oct 27;2:16076. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrdp201676/tables/>
10. Riele JB, Buser V, Calligaro G, Esmail A, Theron G, Lesosky M, et al. Relationship between chest radiographic characteristics, sputum bacterial load, and treatment outcomes in patients with extensively drug-resistant tuberculosis. *International Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2022 Sep 9];79:65–71. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971218345740>
11. Sagili KD, Muniyandi M, Nilgiriwala KS, Shringarpure KS, Satyanarayana S, Kirubakaran R, Chadha SS, Tharyan P. Cost-effectiveness of GeneXpert and LED-FM for diagnosis of pulmonary tuberculosis: A systematic review. *PLoS One*. 2018 Oct 29;13(10):e0205233. doi: 10.1371/journal.pone.0205233. PMID: 30372436; PMCID: PMC6205591.
12. Sia JK, Rengarajan J. Immunology of Mycobacterium tuberculosis Infections. *Gram-Positive Pathogens, Third Edition* [Internet]. 2019 Jan 1;7(4):1056–86. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6636855/>
13. Silva DR, Rabahi MF, Sant'Anna CC, Silva-Junior, Capone D, Bombarda S, et al. Consenso sobre o diagnóstico da tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *www.jornaldepneumologia.com.br* [Internet]. 2021;47(2):e20210054–4. Available from: <https://www.jornaldepneumologia.com.br/details/3520/pt-BR/consenso-sobre-o-diagnostico-da-tuberculose-da-sociedade-brasileira-de-pneumologia-e-tisiologia>
14. Suárez I, Fünfer SM, Kröger S, Rademacher J, Fätkenheuer G, Rybníček J. The Diagnosis and Treatment of Tuberculosis. *Deutsches Arzteblatt International* [Internet]. 2019 Oct 25;116(43):729–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31755407/>