

UNIVERSIDADE DE CAXIAS DO SUL
ÁREA DO CONHECIMENTO DE CIÊNCIAS DA VIDA
CURSO DE BIOMEDICINA

TAILA BENZ

**INDICADORES DE QUALIDADE DOS EXAMES DE DIAGNÓSTICO DE
TUBERCULOSE DO LABORATÓRIO DE MICROBIOLOGIA CLÍNICA DA
UNIVERSIDADE DE CAXIAS DO SUL**

CAXIAS DO SUL

2021

TAILA BENZ

INDICADORES DE QUALIDADE DOS EXAMES DE DIAGNÓSTICO DE
TUBERCULOSE DO LABORATÓRIO DE MICROBIOLOGIA CLÍNICA DA
UNIVERSIDADE DE CAXIAS DO SUL

Projeto de Trabalho de Conclusão
de Curso apresentado como requisito final
para obtenção do título bacharel em Biomedicina
Orientadora: Prof.^a Ms. Patrícia Regina de Araújo
Co-orientadora: Prof.^a Dra. Claudia Wollheim

CAXIAS DO SUL

2021

INDICADORES DE QUALIDADE DOS EXAMES DE DIAGNÓSTICO
DE TUBERCULOSE DO LABORATÓRIO DE MICROBIOLOGIA
CLÍNICA DA UNIVERSIDADE DE CAXIAS DO SUL

QUALITY INDICATORS OF TUBERCULOSIS DIAGNOSTIC TESTS
IN THE CLINICAL MICROBIOLOGY LABORATORY OF THE
UNIVERSITY OF CAXIAS DO SUL

TAILA BENZ¹, PATRÍCIA REGINA DE ARAÚJO¹, CLÁUDIA WOLLHEIM¹

¹Universidade de Caxias do Sul

Email: tbenz@ucs.br, praraujo@ucs.br e cwillhei@ucs.br

Resumo

A tuberculose é uma doença conhecida e descrita há bastante tempo, mas que ainda implica graves problemas em saúde pública no mundo inteiro. O agente etiológico da doença é o *Mycobacterium tuberculosis*, mas existem diferentes microrganismos que compõem o complexo *Mycobacterium tuberculosis*, chamados de micobactérias, que também são fontes de transmissão de tuberculose. A transmissão da doença se dá por via respiratória por aerossóis, e tem como principais sintomas tosse prolongada e emagrecimento repentino. Os métodos de diagnósticos usualmente utilizados são a baciloscopia, através da técnica de Ziehl-Neelsen, e a cultura, através do isolamento e identificação do microrganismo. Esta pesquisa tem como objetivo principal avaliar os indicadores de qualidade dos exames de baciloscopia e cultura para diagnóstico de tuberculose pulmonar de pacientes ambulatoriais e hospitalizados, realizados no Laboratório de Microbiologia Clínica (LMC), reconhecido pela Rede Metrológica do Rio Grande do Sul, de acordo com a Norma ABNT NBR ISO/IEC 17025:2017, da Universidade de Caxias do Sul. Os dados foram coletados a partir dos relatórios de ensaio arquivados no laboratório no período de janeiro a agosto de 2021, e foram analisados através do percentual de cada parâmetro incluído. O estudo teve como amostragem final de $n = 693$ amostras, sendo 63 pacientes com resultado positivo, por pelo menos um dos métodos de diagnóstico. A positividade de amostras para baciloscopia foi de 20,2%, e para cultura foi de 17,7%. A sensibilidade e especificidade da baciloscopia foram de

92,0% e 85,0%, respectivamente. A pesquisa permitiu conhecer melhor o perfil dos indicadores de qualidade do LMC, que revelaram bons resultados, justamente por ter um processo de execução qualificado e padronizado.

Palavras-chaves: tuberculose, diagnóstico laboratorial, indicadores de qualidade

Abstract

Tuberculosis is a disease known and described for a long time, but it still entails serious public health problems worldwide. The etiologic agent of the disease is *Mycobacterium tuberculosis*, but there are different microorganisms that make up the *Mycobacterium tuberculosis* complex, called mycobacteria, which are also sources of tuberculosis transmission. The disease is transmitted through the respiratory tract by aerosols, and its main symptoms are prolonged coughing and sudden weight loss. The diagnostic methods commonly used are bacilloscopy, using the Ziehl-Neelsen technique, and culture through the isolation and identification of the microorganism. The main objective of this research is to evaluate the quality indicators of bacilloscopy and culture test for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in outpatients and hospitalized patients, carried out at the Clinical Microbiology Laboratory (LMC), recognized by the Metrological Network of Rio Grande do Sul, according the ABNT NBR ISO/IEC 17025:2017, from the University of Caxias do Sul. Data collected from test reports filed in the laboratory from January to August 2021, and analyzed using the percentage of each parameter included. The study had a final sample of n = 693 samples, 63 patients had positive results confirmed by at least one of the diagnostic methods. The positivity of samples for sputum smear microscopy was 20,2%, and for culture was 17,7%. The sensitivity and specificity of sputum smear microscopy were 92,0% and 85,0%, respectively. The survey allowed for a better understanding of the LMC's quality indicators profile, which revealed good results, precisely for having a qualified and standardized execution process.

Keywords: tuberculosis, laboratory diagnosis, quality indicators

Introdução

A tuberculose (TB) é uma doença conhecida desde o século passado, onde foi descrita como peste branca e, na época, dissipou milhares de vidas (BRASIL, 2019). Esta doença continua sendo, atualmente, um grave problema de saúde pública no mundo inteiro, tornando-se a segunda maior causa de mortalidade de doença infecciosa em adultos, tirando uma vida humana a cada vinte segundos (PANDEY et al., 2019; SHIFERAW et al., 2015). Supõe-se que, um a cada três da população mundial esteja infectado pelo *Mycobacterium tuberculosis*, o agente causador da TB e com maior relevância epidemiológica, mas somente 10% vem a desenvolver a doença (BONIN et al., 2019; CRUZ et al., 2018). A tuberculose se apresenta de duas principais formas: pulmonar e extrapulmonar, sendo a primeira com maior número de casos da doença (BRASIL, 2019), e existem diversos fatores limitantes para a sua erradicação, dependendo do diagnóstico correto, até a forma de adesão do paciente ao tratamento (CARDOSO et al., 2017).

O método padrão-ouro para o diagnóstico laboratorial de tuberculose é a cultura do microrganismo em amostras clínicas dos pacientes, porém a técnica microscópica denominada baciloscopia,

através da coloração de Ziehl-Neelsen (ZN), continua sendo o método mais utilizado em laboratórios do mundo inteiro, por ser de simples execução, de baixo custo e confiável (CRUZ et al., 2018). Contudo, nos casos de tuberculose pulmonar com baciloscopia negativa, a cultura do escarro pode aumentar em 30% a positividade (BRASIL, 2019). O diagnóstico tem grande importância na investigação da tuberculose, visto que, um resultado falso-negativo leva a falha na detecção de pacientes com TB, podendo aumentar a cadeia de transmissão da doença (SHIFERAW et al., 2015).

Os laboratórios que atendem essa demanda de exames para diagnóstico de tuberculose precisam dispor de equipamentos qualificados, condições de biossegurança adequadas, técnicas padronizadas e específicas, profissionais aptos e capacitados para realizar os exames de forma correta além de dispor de um controle de qualidade interno e externo, para assegurar a excelência do laboratório prestador deste serviço (BRASIL, 2019).

Os objetivos desse trabalho foram avaliar os indicadores de qualidade dos exames laboratoriais de baciloscopia pelo método de concentração de amostra e cultura para

diagnóstico de tuberculose realizados no Laboratório de Microbiologia Clínica (LMC) da Universidade de Caxias do Sul (UCS).

Métodos

Foi realizado um estudo retrospectivo, descritivo e comparativo dos resultados de baciloscopia e cultura do complexo *M. tuberculosis* do Laboratório de Microbiologia Clínica (LMC), reconhecido pela Rede Metrológica do Rio Grande do Sul, de acordo com a Norma ABNT NBR ISO/IEC 17025:2017, da Universidade de Caxias do Sul entre os meses de janeiro a agosto de 2021, de pacientes ambulatoriais e hospitalizados. O presente estudo teve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade de Caxias do Sul, sob o parecer nº 50338921.3.0000.5341.

Foram analisados 693 resultados registrados junto ao sistema Quali Lims do LMC/UCS. Foram incluídos todos os resultados de solicitações para exames com finalidade de diagnóstico, cultural e/ou baciloscopia no período estipulado, entre janeiro e agosto de 2021. Os exames com finalidade de controle de tratamento foram excluídos do presente estudo. A metodologia utilizada pelo LMC para o exame de baciloscopia é a

seguinte: inicialmente, são identificadas as amostras clínicas de escarro, após, as amostras são submetidas à centrifugação, preparação do esfregaço, coloração pelo método de ZN, e por fim, exame microscópico. Para o exame cultural, é realizada a descontaminação, inoculação da amostra em meio de cultura Ogawa Kudoh, e por fim, a amostra é incubada por 12 semanas para avaliação do crescimento ou não de um microrganismo do complexo *M. tuberculosis*. Se identificado um bacilo álcool ácido resistente é realizado teste rápido por imunocromatografia para a identificação da bactéria do complexo *M. tuberculosis*.

Para análise dos dados foi avaliado o total de resultados, separadamente, para cultura e baciloscopia. Após, avaliou-se o número de pacientes que realizaram os exames laboratoriais para diagnóstico de tuberculose. Em um segundo momento, foram analisadas quantas amostras e pacientes tiveram baciloscopia e cultura simultaneamente positivas na mesma amostra, calculando-se o percentual de positividade. A comparação entre as baciloskopias positivas e as culturas dos mesmos pacientes, foi realizada através da elaboração de uma tabela, com os

respectivos resultados de baciloscopia e cultura, possibilitando então a comparação dos resultados desses dois exames laboratoriais. Após, realizou-se o cálculo para avaliar o percentual de amostras positivas, negativas e contaminadas para a cultura.

O aspecto das amostras clínicas de escarro também foi avaliado no presente estudo, verificando-se o percentual de amostras com os respectivos aspectos: mucoso, salivar, mucopurulento, purulento e sanguinolento. Também foram analisados os diferentes tipos de materiais clínicos recebidos para exame cultural, através do percentual de cada um.

A sensibilidade e especificidade da baciloscopia foi avaliada através dos cálculos: $S = VP / (VP + FN)$ e $E = VN / (VN + FP)$, respectivamente. Sendo VP verdadeiro positivo (cultura e baciloscopia positivas), FN falso negativo (cultura positiva e baciloscopia negativa), VN verdadeiro negativo (cultura e baciloscopia negativas) e FP falso positivo (cultura negativa e baciloscopia positiva).

Resultados

Foram analisadas 490 amostras de baciloscopia para fins de diagnóstico

de tuberculose, envolvendo 186 pacientes. O percentual de positividade das amostras para baciloscopia foi de 20,2%, sendo 99 amostras positivas. Dos 186 pacientes que realizaram a baciloscopia, 43 pacientes tiveram resultado positivo (23,1%).

O total de amostras para exame cultural para diagnóstico da doença foi de 203, compreendendo 121 pacientes. O percentual de positividade das amostras para o exame cultural foi de 17,7%, sendo 36 amostras positivas. Para os 121 pacientes que realizaram o exame cultural, somente 20 pacientes receberam laudo positivo (16,5%).

Dos 43 pacientes com baciloscopia positiva, somente 17 pacientes tiveram solicitação de cultura concomitante, sendo 11 culturas também positivas (64,7%), 2 culturas contaminadas, mesmo após dois processos de descontaminação (11,8%) e 4 culturas negativas (23,5%).

Como mostra a Tabela 1, o principal material clínico recebido no LMC para exame cultural para diagnóstico de tuberculose foi o escarro, seguido por lavado broncoalveolar, sendo, geralmente com aspecto mucoso e mucopurulento (Tabela 2). Quando solicitada somente baciloscopia, o único

material aceito é o escarro, e na Tabela 3 está descrito o aspecto das amostras.

Tabela 1. Percentagem de tipos de amostras clínicas submetidas ao exame cultural para diagnóstico de tuberculose, no período de janeiro a agosto de 2021.

| Amostra clínica | n (%) |
|-----------------------------|--------------|
| Escarro | 162 (79,8) |
| Lavado broncoalveolar | 16 (7,9) |
| Líquido pleural | 15 (7,4) |
| Urina | 3 (1,4) |
| Abscesso mamário | 2 (1,0) |
| Líquor | 1 (0,5) |
| Biópsia de lesão intestinal | 1 (0,5) |
| Aspirado traqueal | 1 (0,5) |
| Nódulo subcutâneo abdominal | 1 (0,5) |
| Segmento pulmonar | 1 (0,5) |
| Total | 203 |

Tabela 2. Percentagem dos aspectos das amostras clínicas de escarro recebidas pelo LMC para exame cultural para diagnóstico de tuberculose, no período de janeiro a agosto de 2021.

| Aspecto do material clínico | n (%) |
|------------------------------------|--------------|
| Mucoso | 96 (59,2) |
| Mucopurulento | 43 (26,5) |
| Saliva | 22 (13,6) |
| Purulento | 1 (0,7) |
| Total | 203 |

Tabela 3. Percentagem dos aspectos das amostras clínicas de escarro recebidas pelo LMC para exame de baciloscopia para diagnóstico de tuberculose, no período de janeiro a agosto de 2021.

| Aspecto do material clínico | n (%) |
|------------------------------------|--------------|
| Mucoso | 277 (56,5) |
| Mucopurulento | 132 (27,0) |
| Saliva | 78 (16,0) |
| Sanguinolento | 3 (0,5) |
| Total | 490 |

O percentual de amostras clínicas de escarro com aspecto salivar recebidas no laboratório, durante o período do

presente estudo foi de 15,3%, levando em consideração todas as amostras de escarro (652) recebidas para baciloscopia e cultura para fins de diagnóstico de tuberculose. Este estudo também registrou que o percentual da sensibilidade da baciloscopia pelo método de concentração da amostra foi de 92,0% e a especificidade de 85,0%, no período analisado, utilizando os cálculos específicos para obtenção desses resultados. Os dados necessários para o cálculo foram: verdadeiro positivo (VP) = 25, falso positivo (FP) = 10, falso negativo (FN) = 2 e verdadeiro negativo (VN) = 57.

Discussão

O diagnóstico laboratorial adequado da tuberculose é de suma importância, principalmente aos pacientes bacilíferos, que são os mais importantes transmissores da doença, aqueles que mantêm a cadeia de transmissão inter-humana. Portanto, é necessário diagnosticá-los rapidamente e iniciar o tratamento, para que seja interrompida a transmissão da doença (BRASIL, 2019). Os principais métodos para diagnóstico de tuberculose são a baciloscopia e a cultura, sendo a primeira mais utilizada por ser de baixo custo, fácil execução e com maior rapidez. Já a cultura do microrganismo, é considerada

padrão-ouro para o diagnóstico da doença, por apresentar maior sensibilidade, mas tem como desvantagem o tempo de crescimento da bactéria, além de ser um método bastante oneroso e que exige condições técnicas específicas e diferenciadas, e uma infraestrutura laboratorial que cumpra os requisitos de nível 3 em biossegurança (BRASIL, 2008).

No presente trabalho o percentual de casos de tuberculose pulmonar foi de 23,1% (n = 43), levando apenas em consideração os pacientes que realizaram a baciloscopia para fins de diagnóstico. A proporção de casos foi menor no presente estudo, do que em outros. Alcântara et al, estudaram fatores associados à tuberculose pulmonar em pacientes de três unidades de saúde de Fortaleza, onde a prevalência de tuberculose pulmonar foi de 41,2% (n = 96) (ALCÂNTARA et al., 2012). A sensibilidade da baciloscopia (92,0%) neste estudo foi maior que em outros. Lima et al, compararam métodos convencionais e moleculares para o diagnóstico de tuberculose, e encontraram uma sensibilidade de 54,2% para o exame de baciloscopia. Já a especificidade do presente estudo foi menor em comparação ao estudo de Lima et al, apresentando um percentual

de 85,0% e 100%, respectivamente (LIMA et al., 2008).

O presente estudo registrou um percentual de 23,5% (n = 4) de culturas negativas em comparação com os pacientes que realizaram baciloscopia e cultura concomitante, mas que obtiveram resultados positivos na baciloscopia. Sabe-se que a cultura é um método mais sensível que a baciloscopia, porém esse achado pode ser explicado pelo fato de que todas as amostras de escarro foram centrifugadas para a realização do exame da baciloscopia, aumentando expressivamente a sensibilidade deste exame, já que a amostra está mais concentrada. Um estudo conduzido por Uddin, et al, mostrou que o uso do método concentrado para preparo de esfregaços para microscopia aumenta a sensibilidade sem perda da especificidade na identificação de casos positivos de tuberculose, em comparação ao método direto de baciloscopia. Das 915 amostras que havia no estudo, 74 (8,1%) foram consideradas positivas por esfregaço direto e 841 (91,9%) foram consideradas negativas. Já, pelo método das amostras concentradas, 87 (9,5%) foram consideradas positivas e 828 (90,5%) negativas (UDDIN et al., 2013).

Neste estudo também se avaliou que 2 (11,8%) culturas foram consideradas contaminadas, mesmo após dois processos de descontaminação, sendo um fator limitante da cultura, pois ela se torna inválida para o diagnóstico. Por vezes a baciloscopia é mais solicitada, pois além de ser mais rápida para o resultado final, ela também exime da problemática da contaminação, que está fortemente ligada às culturas do microrganismo. Maciel et al, estudaram sobre a associação entre coleta de escarro guiada e taxas de contaminação de culturas para o diagnóstico de TB pulmonar, sendo 10 (13%) culturas contaminadas das 76 amostras do grupo que recebeu as instruções para coleta de escarro, comparadas a 16 (37%) das 43 amostras do grupo que não recebeu as instruções de coleta (MACIEL et al., 2009).

O percentual de amostras clínicas de escarro com aspecto salivar recebidas pelo LMC, para os exames de baciloscopia e cultura foi de 15,3% (100). Segundo o Manual Nacional de Vigilância Laboratorial da Tuberculose e outras Micobactérias, é considerado satisfatório os laboratórios receberem um percentual de até 15% de amostras de escarro com aspecto salivar, caso esse valor seja maior, pode indicar que os

pacientes não estão sendo bem orientados para fazer a coleta de escarro corretamente ou, os mesmos só conseguem produzir amostras com aspecto de saliva (BRASIL, 2008). O aspecto salivar da amostra pode influenciar diretamente no resultado do exame, já que dificulta a visualização do esfregaço, pois há muitos elementos presentes no mesmo, e por não se tratar de uma amostra significativa do trato respiratório inferior. Por isso, a fase pré-analítica é muito importante para a execução de um exame satisfatório, já que muitos fatores pré-analíticos contribuem para o bom andamento do teste, e conseqüentemente, no resultado do mesmo (Brasil, 2019). Segundo Tsara et al, existem alguns problemas referentes ao diagnóstico da tuberculose, que influenciam no resultado do exame, sendo um deles a falta de profissionais capacitados para informar e instruir os pacientes de como fazer a coleta de escarro corretamente (TSARA et al., 2009). Segundo Silva et al, outros fatores também influenciam o diagnóstico e até mesmo o tratamento da tuberculose, que são condições sociais, baixo nível de escolaridade e fatores econômicos (SILVA et al., 2013).

Conclusão

O Laboratório de Microbiologia Clínica da UCS é referência no diagnóstico de tuberculose na região de Caxias do Sul, RS, apresentando-se como um importante local para estudo e pesquisa sobre a doença, principalmente na área de diagnóstico e controle de tratamento. O principal objetivo do estudo foi avaliar os indicadores de qualidade do diagnóstico laboratorial da tuberculose do LMC e percebemos que a sensibilidade (92,0%) e a especificidade (85,0%) da baciloscopia mostraram-se acima do esperado, já que estudos e diretrizes nacionais demonstram ser em torno de 60%, esses achados mostram a qualidade do processo de execução dos exames no LMC. Esse fato deve-se ao processamento das amostras clínicas de escarro, que são centrifugadas anteriormente ao esfregaço e coloração de Ziehl-Neelsen. Poucos laboratórios tem a capacidade de fazer a centrifugação das amostras clínicas de escarro para a baciloscopia devido ao alto risco biológico, pois é necessário que o laboratório esteja nas adequações de nível 3 de biossegurança, por isso, explica-se o resultado diferenciado da sensibilidade (92,0%) do LMC, pois o laboratório pode fazer esse tipo de processamento em todas as amostras

clínicas de escarro, melhorando expressivamente os seus indicadores de qualidade.

Agradecimentos

Ao Laboratório de Microbiologia Clínica da Universidade de Caxias do Sul-RS, pela disponibilização do banco de dados.

Referências

ALCÂNTARA, Cid C. S; KRITSKI, Afrânio L; FERREIRA, Valéria G; FAÇANHA, Mônica C; PONTES, Ricardo S; MOTA, Rosa S; LEITÃO, Terezinha do M. J. S. Fatores associados à tuberculose pulmonar em pacientes que procuraram serviços de saúde de referência para tuberculose. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, [S.L.], v. 38, n. 5, p. 622-629, out. 2012. Acesso em: 25 julho 2021.

BONIN, Camilla R; FOCHAT, Romário C; LEITE, Isabela C. G; PEREIRA, Thamiris V; FAJARDO, Marina de O; PINTO, Carmen P. G., et al. Analysis of anti-tuberculosis drug resistance and sociodemographic and clinical aspects of patients admitted in a referral hospital. *São Paulo*, v 18, 20, out. 2019. <https://doi.org/10.31744/einsteinjournal/2020A04620>. Acesso em: 10 maio 2021.

BRASIL. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2019.

BRASIL. Manual Nacional de Vigilância Laboratorial da Tuberculose e outras Micobactérias / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica – Brasília: Ministério da Saúde, 2008.

CARDOSO, Mayara A; DO BRASIL, Pedro Emmanuel A. A; SCHMALTZ, Carolina A. S; SANT'ANNA, Flavia M; ROLLA, Valeria C. Tuberculosis Treatment Outcomes and Factors Associated with Each of Them in a Cohort Followed Up between 2010 and 2014. Biomed Research International, [S.L.], v. 2017, p. 1-7, 2017. Hindawi Limited.

<http://dx.doi.org/10.1155/2017/3974651>
Acesso em: 27 setembro 2021.

CRUZ, Susana G; MANSILLA, Carmen A; BUENO, Ángel C; SORDO, Valentin de V. Diagnóstico microbiológico de la tuberculosis. 20 años en la provincia de Soria. Rendimiento y oportunidades básicas de mejora. Rev Esp Quimioter. 2018 Apr;31(2):131-135. Spanish. Epub 2018 Mar 19. PMID: 29564867;

PMCID: PMC6159374. Acesso em: 28 outubro 2021.

LIMA, Stella, S, S; CLEMENTE, Wanessa, T; PALACI, Moises; ROSA, Reinaldo, V; ANTUNES, Carlos, M, F; SERUFO, José, C. Métodos convencionais e moleculares para o diagnóstico da tuberculose pulmonar: um estudo comparativo. Jornal Brasileiro de Pneumologia. 34(12). Dez 2008. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132008001200011>. Acesso em: 05 agosto 2021.

MACIEL, Ethel, L, N; PRADO, Thiago, N; PERES, Renata, L; PALACI, Moises; JOHNSON, John, L; DIETZE, Reynaldo. Guided sputum sample collection and culture contamination rates in the diagnosis of pulmonary TB. Jornal Brasileiro de Pneumologia. 35(5). May 2009. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132009000500012>. Acesso em: 05 agosto 2021.

PANDEY, Vikas; SINGH, Pooja; SINGH, Saumya., et al. SeeTB: A novel alternative to sputum smear microscopy to diagnose tuberculosis in high burden countries. Sci Rep 9, 16371 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52739-9>. Acesso em: 27 setembro 2021.

SHIFERAW, Melashu B; HAILU, Hiwot A; FOLA, Abebe A; DEREBE,

Mulatu M; KEBEDE, Aimro T; KEBEDE, Abayneh A., et al. (2015). Tuberculosis Laboratory Diagnosis Quality Assurance among Public Health Facilities in West Amhara Region, Ethiopia. PLoS ONE 10(9): e0138488. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138488>. Acesso: em 10 maio 2021.

SILVA, Carla C. A. V; ANDRADE, Maria S; CARDOSO, Mirian D. Fatores associados ao abandono do tratamento de tuberculose em indivíduos acompanhados em unidades de saúde de referência na cidade do Recife, Estado de Pernambuco, Brasil, entre 2005 e 2010. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, [S.L.], v. 22, n. 1, p. 77-85, mar. 2013. <http://dx.doi.org/10.5123/s1679-49742013000100008>. Acesso em: 14 junho 2021.

TSARA, V; SERASLI, E; CHRISTAKI, P. Problems in diagnosis and treatment of tuberculosis infection. *Hippokratia*. 2009 Jan;13(1):20-2. PMID: 19240816; PMCID: PMC2633248. Acesso em: 18 novembro 2021.

UDDIN, Mohammad, K, M; CHOWDHURY, Md, R; AHMED, Shahriar; RAHMAN, Md, T; KHATUN, Razia; VAN LETH, Frank; BANU, Sayera. Comparison of direct versus concentrated smear microscopy in detection of pulmonary tuberculosis. *Bmc Research Notes*, [S.L.], v. 6, n. 1, p. 291, 2013. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/1756-0500-6-291>. Acesso em: 18 novembro 2021