

Tuberculose Pulmonar: Diagnóstico – Técnicas Convencionais

*Autoria: Sociedade Brasileira de Pneumologia e
Tisiologia*

Elaboração Final: 31 de janeiro de 2011

Participantes: Conde MB, Mello F, Lima MA, Guerra RL, Miranda
SS, Galvão TS, Pinheiro VG, Carvalho NB

As Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar, iniciativa conjunta Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Foi realizada revisão da literatura publicada, baseada em artigos científicos na base de dados MEDLINE. Os principais descritores utilizados foram: *pulmonary tuberculosis; smear-negative tuberculosis; smear microscopy; diagnosis; acid-fast bacillus; sputum induction; mycobacterium infections/diagnosis/*microbiology; sensitivity and specificity; anti-infective agents/*therapeutic use; culture media; prospective studies; *tomography, X-ray computed; tuberculosis, pulmonary/*radiography; microbial sensitivity tests/*methods; Mycobacterium tuberculosis/*drug effects; costs and cost analysis; sputum/*microbiology; tuberculosis/diagnosis/economics*
**radiography;tuberculosis,pulmonary/*diagnosis/drug therapy.*

Os artigos foram selecionados após avaliação crítica da força de evidência.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVOS:

Fornecer orientações sobre métodos diagnósticos na tuberculose pulmonar ativa, considerando as possíveis limitações dos métodos e alternativas para o diagnóstico.

CONFLITO DE INTERESSE:

Os conflitos de interesse declarados pelos participantes da elaboração desta diretriz estão detalhados na página 9.

1. QUAIS DEVEM SER OS PRIMEIROS EXAMES A SEREM SOLICITADOS PARA O DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE PULMONAR ATIVA (TBPA)?

O radiograma (RX) de tórax é um dos primeiros exames indicados para a investigação de sintomas respiratórios. Contudo, devemos considerar alguns parâmetros quando aplicado ao diagnóstico de TBPA:

- Sensibilidade: 70% a 80% na presença das anormalidades típicas em adultos imunocompetentes¹(D); 95% se considerarmos qualquer anormalidade; porém, em cerca de 10% dos pacientes com HIV/AIDS, a radiografia de tórax pode ser normal²(D);
- Especificidade: em torno de 60% a 70%; podendo apresentar valores inferiores caso consideremos qualquer lesão como sugestiva de TBPA¹(D);
- Variabilidades inter-observador e intra-observador nas análises radiográficas de TBPA: 27%-30% e 19%-24%, respectivamente¹(D).

Devido a essas limitações, o RX de tórax deve ser sempre solicitado junto à pesquisa de *M.tuberculosis* em espécimes respiratórios para o diagnóstico de TBPA³(D).

Por outro lado, cabe enfatizar a sua utilidade no contexto da TBPA. Um estudo realizado na África do Sul, em mineiros, acompanhou pacientes com presença de lesões novas ou antigas em evolução, localizadas em ápices pulmonares, associadas à reatividade ao teste tuberculínico e baciloscopia e cultura de escarro inicialmente negativas para *M.tuberculosis*. Dos 152 homens acompanhados, 88 tiveram o diagnóstico de TBPA por baciloscopias, culturas ou biopsias realizadas durante o seguimento. A TBPA foi confirmada entre 3 a 58 meses após a entrada no estudo, com tempo médio de 19,8 meses para confirmação⁴(B).

Portanto, em pacientes com suspeita de TBPA, e investigação bacteriológica negativa no escarro, o RX assume importante papel como indicador para prosseguimento da investigação clínica, tanto na busca de isolamento de *M.tuberculosis* em outros espécimes, quanto de outros diagnósticos para os sintomas respiratórios³(D).

O outro exame indicado diante da suspeita clínica de TBPA em paciente com expectoração é a pesquisa de BAAR (bacilo álcool-ácido-resistente) ou baciloscopia do escarro espontâneo. A sensibilidade média da baciloscopia direta é de aproximadamente 50% a 60%, na dependência da qualidade do espécime, da extensão de doença, da técnica de coloração e da experiência do laboratório⁵(B)⁶(D).

Quanto ao valor preditivo positivo da baciloscopia positiva no escarro espontâneo, um estudo realizado no município do Rio de Janeiro evidenciou um valor de 98,4% para o diagnóstico de TBPA⁷(B).

No que tange ao número de amostras de escarro que devem ser avaliadas por paciente, uma revisão sistemática demonstrou que o ganho na sensibilidade, com o exame da terceira amostra, é de apenas 2% a 5%⁸(B). Com isso, sugere-se que, prioritariamente, devam ser solicitadas duas amostras por paciente, restringindo-se a coleta de uma terceira amostra a situações específicas.

Além do número de amostras, o momento da coleta parece ser de significativa importância, uma vez que a primeira amostra da manhã apresenta um ganho de 12% na sensibilidade em comparação a uma amostra colhida prontamente, em qualquer outro horário⁸(B).

Outros procedimentos também parecem contribuir para a maior sensibilidade da baciloscopia do escarro, sem perda da especificidade. Uma revisão sistemática demonstrou maior rendimento da baciloscopia com a aplicação de técnicas de concentração, ou da centrifugação do espécime respiratório antes da microscopia⁹(D). Outra revisão sistemática evidenciou que a baciloscopia com fluorescência é cerca de 10% mais sensível do que a baciloscopia convencional ($p < 0,001$)¹⁰(A).

Finalmente, estudo de custo-efetividade foi realizado com a comparação de duas estratégias para abordagem do diagnóstico de TBPA: RX de tórax seguido de baciloscopia, e a sequência inversa. Quando os custos das duas estratégias, incluindo os do tratamento, foram comparados, evidenciou-se que, em locais de baixa prevalência de TBPA, a estratégia mais custo-efetiva foi a da realização inicial do RX. Em locais com prevalência de TBPA maior que 40%, as relações de custo-efetividade das duas abordagens foram equivalentes¹¹(B).

Recomendações

- O RX de tórax está indicado na avaliação de indivíduos que procurem assistência médica para investigação de TBPA;
- Na presença de expectoração, a coleta de escarro espontâneo deve ser solicitada para a pesquisa do *M.tuberculosis*. Devem ser colhidas pelo menos duas amostras, sendo sempre uma delas pela manhã.

2. O QUE ESTÁ INDICADO PARA O DIAGNÓSTICO NOS PACIENTES SEM EXPECTORAÇÃO ESPONTÂNEA, OU BACILOSCOPIA NEGATIVA E RADIOGRAFIA DE TÓRAX SUGESTIVA DE TBPA?

Estudo prospectivo com 500 pacientes com escarro BAAR negativo ($n=25$), ou sem expectoração espontânea ($n=475$) foi realizado com a indução de escarro (IE) com nebulizador ultrassônico e solução salina hipertônica a 3%. Nesse estudo, foram realizadas sucessivas induções. As sensibilidades das baciloscopias das induções de escarro foram de 64%, 81%, 91% e 98%, portanto com valores progressivos até a quarta indução. Para a cultura, os valores sucessivos foram 70%, 91%, 99%, e finalmente 100%, na quarta indução¹²(B).

Um estudo na Nova Zelândia comparou a utilidade da IE com a broncofibroscopia (BFC)- lavado broncoalveolar. Os pacientes foram submetidos a três induções sucessivas e à BFC. A sensibilidade da IE foi de 96,3%, medida cumulativa das três tentativas, *versus* 51,9% de sensibilidade da BFC. Na análise dos custos dos procedimentos, demonstrou-se ser mais custo-efetiva a realização de três induções do que uma BFC. Assim, os autores sugeriram que a BFC ficasse restrita àqueles com suspeita clínica-radiológica de doença pulmonar com três IE negativas¹³(B).

Outro estudo no Canadá, que também comparou a IE à BFC, evidenciou sensibilidade e valores preditivos negativos da cultura para *M.tuberculosis* dos espécimes de 87% e 96% para a IE, e de 73% e 91% para a BFC, respectivamente¹⁴(B).

Um estudo feito no Brasil, no município do Rio de Janeiro, demonstrou uma elevada concordância de resultados de IE com uma BFC, não só em pacientes HIV soro-negativos, mas também em pacientes com HIV/Aids¹⁵(B).

Portanto, a BFC com coleta de lavado broncoalveolar (e/ou biópsia) deve ser reservada para as seguintes situações¹⁶(D):

- Ausência de escarro espontâneo, e incapacidade de produção de escarro induzido;
- Resultados negativos na IE, e elevada suspeita clínica de TBPA;
- Possibilidade de diagnóstico de outra doença pulmonar.

Recomendações

- Se não houver expectoração espontânea, ou se a baciloscopia do escarro espontâneo for negativa, a indução do escarro com nebulizador ultrassônico e salina hipertônica a 3% está indicada. Cabe ressaltar que o procedimento deve ser realizado com os cuidados de biossegurança necessários, para não haja risco de transmissão aérea do bacilo no local;
- A realização de três escarros induzidos em três dias consecutivos é mais custo-efetiva que a realização de uma BFC.

3. A SOLICITAÇÃO DE CULTURA DE MICOBACTÉRIAS DEVE SER INDICADA PARA SUSPEITOS DE TBPA?

A cultura para o diagnóstico de TBPA apresenta uma boa sensibilidade, que varia de 80% a 85%, além de elevada especificidade: 98%. Permite também que sejam realizados: identificação das espécies, teste de suscetibilidade às drogas anti-TB, e se necessários,

estudos de genotipagem para avaliações epidemiológicas⁶(D).

A cultura no meio sólido, como o Lowenstein-Jensen (LJ) tem como fator limitante o tempo para o resultado (2 a 8 semanas). Por isso, quando possível, deve ser utilizado o meio líquido através de sistemas não radiométricos como o MGIT (*Mycobacteria Growth Indicator Tube*), que fornece resultados em 5-12 dias¹⁷(D).

Assim, a cultura do escarro deve ser solicitada diante de um caso suspeito de TBPA^{6,17}(D). Caso não seja de fácil acesso, alguns grupos são considerados prioritários^{3,17}(D):

- Paciente com suspeita clínica e/ou radiológica de TBPA, mas com baciloscopias negativas;
- Paciente com HIV/Aids;
- Populações vulneráveis (detentos, profissionais da área de saúde, moradores de rua, populações institucionalizadas em albergues, hospitais psiquiátricos e asilos);
- Paciente com suspeita de doença por micobactéria não-tuberculosa (MNT), para realização de teste de identificação;
- Paciente com maior risco de TBPA multi-resistente, para a realização de testes de suscetibilidade aos fármacos anti-TB.

Recomendação

- Deve-se solicitar cultura de micobactérias para o diagnóstico de TBPA.

4. NO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE DOENÇAS PULMONARES, QUAL GRUPO DE PACIENTES TEM INDICAÇÃO PARA REALIZAR TESTES DE IDENTIFICAÇÃO DE MICOBACTÉRIAS?

É recomendado que em todo paciente, cujo espécime respiratório cultivado para pesquisa de micobactérias tenha sido positivo, seja realizado o teste de identificação de espécies solicitado⁶(D).

Historicamente, testes bioquímicos são utilizados, mas demandam 2 a 4 semanas após isolamento da micobactéria. Sondas genéticas estão disponíveis comercialmente para: complexo *M.tuberculosis*, complexo *M.avium*, *M.intracellulare*, *M.gordonae* e *M.kansasii*, com resultados em 3 horas, mas com custo ainda elevado²(D).

Uma técnica de biologia molecular, o PRA (análise de restrição da reação em cadeia da polimerase) tem apresentado bons resultados, mas demanda validação¹⁸(B).

Caso seja limitado o acesso ao teste de identificação de espécies, são considerados grupos prioritários, com maior risco de doença pulmonar localizada ou disseminada por MNT-micobactéria não-tuberculose¹⁹(D):

- Paciente com HIV/Aids;
- Paciente com doença pulmonar estrutural – doença pulmonar obstrutiva crônica, bronquiectasia, fibrose cística, pneumoconiose, seqüela de tuberculose pulmonar, proteinose alveolar;
- Paciente com distúrbios de motilidade esofágica;

- Paciente do sexo feminino com escoliose, *pectus excavatum*, prolapso mitral ou hipermotilidade de articulações (biótipo associado à doença por MTNB).

Recomendação

Está indicada a identificação de espécies nos casos de cultura positiva para micobactérias, em especial nos grupos de maior risco.

5. EM QUAIS SITUAÇÕES ESTÁ INDICADA A REALIZAÇÃO DO TESTE DE SENSIBILIDADE (TSA) AOS FÁRMACOS ANTITUBERCULOSE (ANTI-TB)?

O TSA deve ser realizado nos isolados iniciais de todos os pacientes para orientação do esquema terapêutico mais eficaz para cada caso de TBPA⁶(D).

Caso não seja acessível a todos, está indicado prioritariamente para os pacientes com maior risco de TB resistente^{3,17}(D):

- Casos de retratamento de TB como retorno após abandono ou recidiva de doença;
- Casos de falência ao esquema;
- Pacientes com história de serem contatos de casos de TB resistente;
- Pacientes com HIV/Aids.

Quanto à técnica de TSA a ser empregada, há o método das proporções com o meio sólido LJ, que demanda 3 a 5 semanas, e o MGIT com meio líquido, que demanda apenas 4 a 12 dias, ambos a partir do isolamento primário do *M.tuberculosis*²⁰(B).

Recentemente, a Organização Mundial de Saúde recomendou testes de triagem de TB multi-resistente por meio de testes de biologia molecular, como as técnicas de hibridização reversa em linha, aplicados em isolados no meio de cultivo, ou diretamente em amostras de escarro BAAR positivas visando à detecção de resistência à rifampicina. Esses testes não substituirão o cultivo, necessário para a confirmação de casos suspeitos de TBPA com amostras BAAR negativas, e para os testes de TSA para os demais fármacos, que definem um caso de TB extensivamente resistente (TB XDR)²¹(A)²²(B).

Recomendação

Recomenda-se a solicitação de teste de sensibilidade em todos os casos de cultura positiva para *M.tuberculosis*.

6. A TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE ALTA RESOLUÇÃO (TCAR) DE TÓRAX PODE SER ÚTIL NO DIAGNÓSTICO DA TBPA?

Estudo caso-controle demonstrou que a TCAR de tórax é capaz de diferenciar lesões inativas de lesões novas, e de demonstrar precocemente a disseminação broncogênica da TB²³(B).

Um estudo prospectivo foi realizado com o objetivo de avaliação das lesões pulmonares na TCAR de tórax antes e após tratamento anti-TB. Os autores descreveram achados distintos em ambas as fases, e concluíram que o método é útil para o diagnóstico de atividade de TBPA e para a avaliação da resposta à terapêutica²⁴(B).

Portanto, a TCAR de tórax pode ser útil no manejo de pacientes com TBPA com escarro

negativo, nos quais o RX de tórax seja normal ou inconclusivo¹⁷(D).

Recomendações

A TCAR de tórax pode ser útil nos casos de suspeita de TBPA com escarro negativo ou ausência de expectoração, e com RX de tórax com achados insuficientes para a decisão diagnóstica.

7. O USO DE ANTIBIÓTICO INESPECÍFICO TEM ALGUM VALOR COMO AUXÍLIO DIAGNÓSTICO EM SUSPEITOS DE TBPA COM ESCARRO NEGATIVO?

A Organização Mundial de Saúde recomenda um curso de antibiótico inespecífico para exclusão de infecção bacteriana entre suspeitos na radiologia torácica de TBPA com escarro negativo. Se após duas semanas os sintomas persistirem e/ou não houver melhora radiológica, recomenda-se então que seja reiniciada a investigação de TBPA²⁵(D).

Neste cenário, deve ser evitado o uso de fluoroquinolonas, devido ao seu potencial efeito inibitório em micobactérias, não só provocando retardo no diagnóstico de TBPA^{26,27}(B), como selecionando *M.tuberculosis* resistente²⁸(B).

Quanto ao retardo no diagnóstico, um estudo caso-controle com 28 pacientes evidenciou que o grupo de pacientes que fez uso de fluoroquinolonas teve o diagnóstico de TBPA em $43,1 \pm 40$ dias, em comparação com $18,7 \pm 16,9$ dias ($p=0,04$) no grupo que não fez este uso²⁶(B). Outro estudo coorte retrospectivo comparou o tempo entre a ida ao hospital e o início de tratamento para TBPA entre pacientes que fizeram e que não fizeram uso de fluoroquinolonas. Aqueles que fizeram uso demandaram 21 dias (variação interquartil de

5 a 32 dias) versus 5 dias (variação interquartil de 1 a 16 dias) daqueles que não fizeram o uso de fluoroquinolonas ($p=0,04$)²⁷(B).

Quanto à seleção de *M.tuberculosis* resistente, um estudo caso-controle realizado no Canadá revelou que pacientes que receberam múltiplas prescrições de fluoroquinolonas foram mais frequentemente diagnosticados com *M.tuberculosis* fluoroquinolona-resistente do que aqueles que tiveram apenas uma prescrição prévia de fluoroquinolona ($15,0\%$ versus $0,0\%$; *odds ratio* 11,4; $p=0,04$)²⁸(B).

Um estudo realizado na África do Sul avaliou o papel de um curso de antibioticoterapia inespecífica, com ampicilina 2 g/dia por 7 a 10 dias, no diagnóstico presuntivo da TBPA com escarro negativo. Essa estratégia, de considerar a resposta negativa a um curso de antibióticos como preditora de doença por *M.tuberculosis*, determinou aumento na sensibilidade diagnóstica da baciloscopia isolada de 61% para 80%, quando associada à ausência de resposta ao antibiótico, mas uma queda na especificidade de 94% para 78%²⁹(B).

Outro estudo foi realizado no continente africano, mas em local de baixa prevalência de HIV/Aids, com a utilização de um curso de amoxicilina 1,5 g/dia por 10 dias. A ausência de resposta clínico-radiológica apresentou sensibilidade de 92%, especificidade de 93%, valor preditivo negativo de 94% e valor preditivo positivo de 91% para o diagnóstico de TBPA³⁰(B).

Recomendação

Um curso de antibiótico inespecífico pode ser útil no diagnóstico de TBPA escarro negativo, porém deve-se evitar o uso de fluoroquinolonas.

8. A UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS ANTI-TB (PROVA TERAPÊUTICA) PARA DEFINIÇÃO DIAGNÓSTICA DEVE SER INDICADA EM PACIENTES SEM CONFIRMAÇÃO BACTERIOLÓGICA DE TBPA?

Diante de pacientes com sintomas e achados radiográficos sugestivos de TBPA, sem confirmação baciloscópic, enquanto se aguarda os resultados de cultivo de espécimes respiratórios, pode ser iniciada uma prova terapêutica³¹(D).

Caso a prova terapêutica seja iniciada, critérios que definam melhora clínica-radiológica devem ser estabelecidos. Se após dois meses de tratamento, a cultura inicial para *M.tuberculosis* revelar-se negativa, tais critérios

devem ser utilizados para a decisão de manutenção ou não da prova terapêutica, e de revisão dos diagnósticos diferenciais de TBPA³²(D).

Recomendação

Uma prova terapêutica pode ser iniciada enquanto se aguarda os resultados da cultura para micobactérias em espécimes respiratórios, e deve ser reavaliada quando do seu resultado quanto a sua manutenção, juntamente com critérios clínicos e radiológicos.

CONFLITO DE INTERESSE

Miranda SS: recebeu honorários da empresa Bibliomed para consultoria.

REFERÊNCIAS

1. Toman K, Toman's Tuberculosis: case detection, treatment, and monitoring: questions and answers. 2004, Geneva: World Health Organization.
2. Long R, et al. Canadian Tuberculosis Standards. 2007, Minister of Health.
3. Hopewell PC, Pai M, Maher D, Uplekar M, Raviglione MC. International standards for tuberculosis care. *Lancet Infect Dis* 2006;6:710-25.
4. Cowie RL, Langton ME, Escreet BC. Diagnosis of sputum smear- and sputum culture-negative pulmonary tuberculosis. *S Afr Med J* 1985;68:878.
5. Aber VR, Allen BW, Mitchison DA, Ayuma P, Edwards EA, Keyes AB. Quality control in tuberculosis bacteriology. 1. Laboratory studies on isolated positive cultures and the efficiency of direct smear examination. *Tubercle* 1980;61:123-33.
6. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. This official statement of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This statement was endorsed by the Council of the Infectious Disease Society of America, September 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1376-95.
7. Conde MB, Figueira CM, Moraes R, Fonseca LS, Deriemer K, Kritski AL. Predictive value of the acid fast smear for detection of *Mycobacterium tuberculosis* in respiratory specimens in a reference center of HIV/AIDS in Rio de Janeiro, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1999;94:787-90.
8. Mase SR, Ramsay A, Ng V, Henry M, Hopewell PC, Cunningham J, et al. Yield of serial sputum specimen examinations in the diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:485-95.
9. Steingart KR, Pai RM. Optimizing sputum smear microscopy for the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007;5:327-31.
10. Steingart KR, Henry M, Ng V, Hopewell PC, Ramsay A, Cunningham J, et al. Fluorescence versus conventional sputum smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2006;6:570-81.
11. van Cleeff MR, Kivihya-Ndugga LE, Meme H, Odhiambo JA, Klatser PR, et al. The role and performance of chest X-ray for the diagnosis of tuberculosis: a cost-effectiveness analysis in Nairobi, Kenya. *BMC Infect Dis* 2005;5:111.
12. Al Zahrani K, Al Jahdali H, Poirier L, René P, Menzies D. Yield of smear, culture and amplification tests from repeated sputum induction for the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:855-60.
13. McWilliams T, Wells AU, Harrison AC, Lindstrom S, Cameron RJ, Foskin E.

- Induced sputum and bronchoscopy in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Thorax* 2002;57:1010-4.
14. Anderson C, Inhaber N, Menzies D. Comparison of sputum induction with fiber-optic bronchoscopy in the diagnosis of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1570-4.
 15. Conde MB, Soares SL, Mello FC, Rezende VM, Almeida LL, Reingold AL, et al. Comparison of sputum induction with fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of tuberculosis: experience at an acquired immune deficiency syndrome reference center in Rio de Janeiro, Brazil. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2238-40.
 16. Brodie D, Schluger NW. The diagnosis of tuberculosis. *Clin Chest Med* 2005;26:247-71.
 17. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. III Diretrizes em Tuberculose da SBPT. *J Bras Pneumol* 2009;35:1018-48.
 18. Chimara E, Ferrazoli L, Ueky SY, Martins MC, Durham AM, Arbeit RD, et al. Reliable identification of mycobacterial species by PCR-restriction enzyme analysis (PRA)-hsp65 in a reference laboratory and elaboration of a sequence-based extended algorithm of PRA-hsp65 patterns. *BMC Microbiol* 2008;8:48.
 19. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:367-416.
 20. Giampaglia CM, Martins MC, Vieira GB, Vinhas SA, Telles MA, Palaci M, et al. Multicentre evaluation of an automated BACTEC 960 system for susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:986-91.
 21. Morgan M, Kalantri S, Flores L, Pai M. A commercial line probe assay for the rapid detection of rifampicin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2005;5:62.
 22. Ling DI, Zwerling AA, Pai M. GenoType MTBDR assays for the diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2008;32:1165-74.
 23. Hatipolu ON, Osma E, Manisali M, Uçan ES, Balci P, Akkoçlu A, et al. High resolution computed tomographic findings in pulmonary tuberculosis. *Thorax* 1996;51:397-402.
 24. Lee JJ, Chong PY, Lin CB, Hsu AH, Lee CC. High resolution chest CT in patients with pulmonary tuberculosis: characteristic findings before and after antituberculous therapy. *Eur J Radiol* 2008;67:100-4.
 25. WHO, Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes. 3rd Edition WHO/CDS/TB/2003.313 2003, World Health Organization: Switzerland: Geneva.

26. Yoon YS, Lee HJ, Yoon HI, Yoo CG, Kim YW, Han SK, et al. Impact of fluoroquinolones on the diagnosis of pulmonary tuberculosis initially treated as bacterial pneumonia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9:1215-9.
27. Dooley KE, Golub J, Goes FS, Merz WG, Sterling TR. Empiric treatment of community-acquired pneumonia with fluoroquinolones, and delays in the treatment of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2002;34:1607-12.
28. Long R, Chong H, Hoepfner V, Shanmuganathan H, Kowalewska-Grochowska K, Shandro C, et al. Empirical treatment of community-acquired pneumonia and the development of fluoroquinolone-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2009;48:1354-60.
29. Wilkinson D, De Cock KM, Sturm AW. Diagnosing tuberculosis in a resource-poor setting: the value of a trial of antibiotics. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997;91:422-4.
30. Kudjawi Y, Massari V, Sow O, Bah B, Larouzé B, Murray JF. Benefit of amoxicillin in differentiating between TB suspects whose initial AFB sputum smears are negative. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:441-6.
31. The National Collaborating Centre for Chronic Conditions, TUBERCULOSIS: Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. 2006, Royal College of Physicians: London.
32. Davies PD, Pai M. The diagnosis and misdiagnosis of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12:1226-34.