

AS 17 RECOMENDAÇÕES PARA A GESTÃO DA TUBERCULOSE MULTIRRESISTENTE



CENTRO DE REFERÊNCIA NACIONAL PARA A TUBERCULOSE MULTIRRESISTENTE

PROGRAMA NACIONAL DE LUTA CONTRA A TUBERCULOSE

DIRECÇÃO-GERAL DA SAÚDE - ABRIL 2011

**AS 17 RECOMENDAÇÕES PARA A GESTÃO DA TUBERCULOSE
MULTIRRESISTENTE**

Documento elaborado por
Carlos Gomes
Para o

**CENTRO DE REFERÊNCIA NACIONAL PARA A TUBERCULOSE MULTIRRESISTENTE
PROGRAMA NACIONAL DE LUTA CONTRA A TUBERCULOSE**

MAIO 2011

GLOSSÁRIO

Sigla Portuguesa	Sigla Inglesa	Designação
ADN	DNA	Ácido Desoxirribonucleico
AT	ATD	Medicamentos antituberculosos
CRNMR		Centro de Referência Nacional para a Tuberculose Multirresistente
<i>DOTS</i>	DOTS	Estratégia de controlo da tuberculose com tratamentos curtos e instituição da TOD
<i>DOTS-Plus</i>	DOTS-Plus	Estratégia de controlo da tuberculose com tratamentos adaptados à TBMR
<i>MGIT</i>	MGIT	<i>Mycobacterium Growth Indicator Tube</i>
<i>Mt</i>	<i>Mt</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
OMS	WHO	Organização Mundial de Saúde
PNT	NTP	Programa de Luta Contra a Tuberculose
SVIG-TB		Sistema de Vigilância da Tuberculose
TAAN	NAAT	Testes de amplificação de ácidos nucleicos
TBMR	MDRTB	Tuberculose multirresistente
TBXDR	XDR-TB	Tuberculose Extensivamente Resistente
TOD	DOT	Toma Observada Directamente
TSA	DST	Teste de Sensibilidade aos Antituberculosos
UICTDR	IUTLD	União Internacional contra a Tuberculose e as Doenças Respiratórias
VIH	HIV	Vírus Imunodeficiência Humana

AS 17 RECOMENDAÇÕES PARA A GESTÃO DA TUBERCULOSE MULTIRRESISTENTEⁱ

Introdução

Em termos de Saúde Pública a Tuberculose Multirresistente (TBMR) representa uma ameaça crescente a nível mundial, assumindo os contornos de uma autêntica pandemia em algumas regiões do globo, definidas pelos programas de vigilância de resistência da OMS como “hotspots”¹.

Inúmeros estudos têm sistematicamente confirmado que a origem e amplificação deste problema radicam na conjugação dos seguintes factores²:

- Tratamento incompleto ou inadequado, por má adesão e/ou deficiente organização dos serviços de luta antituberculosa.
- Atraso no diagnóstico da multirresistência, o que acarreta infecciosidade prolongada e consequente transmissão de estirpes resistentes na comunidade.
- “Efeito de amplificação”, ou seja, os doentes portadores de TBMR submetidos à terapêutica antibacilar padrão de 1ª linha, podem adquirir um maior nível de resistências, em resultado de exposição inadvertida a monoterapia.
- A co-infecção pelo VIH pode encurtar o período de evolução que medeia entre a infecção e a eclosão da doença, implicando um acréscimo do risco de infecção na comunidade.

Daqui se infere que qualquer intervenção destinada a controlar ou prevenir a TBMR no contexto dos Programas Nacionais de Luta Contra a Tuberculose, deve considerar como prioritária a correcção dos erros acima expostos.

Assim, apesar do conhecimento e domínio dos aspectos técnicos relacionados com a terapêutica serem fundamentais para o controle e prevenção da disseminação e amplificação da TBMR (nomeadamente no que concerne a uma adequada monitorização e à melhoria da adesão ao tratamento), este objectivo só poderá ser atingido se a detecção e isolamento precoce dos casos, a vigilância dos grupos de risco, a acessibilidade ao sistema de saúde e a articulação com os serviços/instituições de apoio comunitário forem paralelamente implementados. De facto, a efectividade da terapêutica depende a montante de uma rede laboratorial moderna e, a jusante, do controle dos factores psicossociais que interferem ou potenciam a adesão aos esquemas prescritos.

Consequentemente, a supervisão do tratamento requer níveis apreciáveis de competência clínica, apoio laboratorial sofisticado e perícia na gestão dos aspectos psicossociais.

ⁱ Trabalho elaborado por Carlos Gomes para o CRNMR

Foi precisamente a necessidade de controlo da TBMR que levou à implementação de programas baseados na estratégia DOTS-Plus, cuja aplicação está vocacionada para as áreas de significativa prevalência de TBMR (resistência primária > 3%), através do emprego de antibacilares de 2ª linha, devendo apoiar-se na concepção e estruturas da estratégia DOTS previamente implantadas no terreno, com vista ao tratamento dos doentes com tuberculose sensível³.

No entanto, e comparativamente aos antibacilares de 1ª linha, os fármacos de 2ª linha são menos eficazes, menos bem tolerados, mais dispendiosos e são administrados por períodos muito mais prolongados, além de estarem sujeitos a ruptura frequente do seu *stock*.

Assim, este documento pretende contribuir para a formação dos profissionais de saúde, instituições ou indivíduos que, de algum modo, participam ou têm interesses relativamente à TBMR, em obediência aos princípios básicos que estão subjacentes aos padrões internacionais que definem o nível aceitável de prestação de cuidados de saúde nas seguintes áreas: **diagnóstico precoce** e preciso da TBMR; tratamento individualizado, baseado em regimes recomendados por peritos e organizações internacionais; supervisão do tratamento; definição das responsabilidades e âmbito de intervenção dos serviços de Saúde Pública⁴

1 – Prevenção da TBMR

De modo a prevenir o fenómeno de amplificação da resistência e a transmissão de estirpes multirresistentes na comunidade é crucial a detecção precoce da multirresistência. Os atrasos quer no diagnóstico quer no início do **tratamento adequado** conduzem a um agravamento das lesões orgânicas e a um aumento das taxas de resistência, que constituem dois importantes indicadores de prognóstico do tratamento da TBMR.

A eclosão da resistência aos antibacilares é consequência do emprego de regimes sub-óptimos ou mesmo inadequados e de interrupções do tratamento ou seja, uma realidade em grande medida induzida pelo Homem. Por isso, é muito importante para a prevenção da TBMR instituir, enquanto se aguarda o TSA, um esquema padronizado para caso novo versus retratamento.

Os erros clínicos que conduzem a esta situação estão relacionados habitualmente com⁵:

- a) deficiente implementação de um dispositivo que garanta a adesão ao tratamento;
- b) incapacidade em detectar a não adesão ao tratamento ou de tomar medidas correctivas;
- c) não conhecimento de resistência pré-existente;
- d) prescrição de esquemas terapêuticos inadequados;
- e) junção de um único fármaco a um regime terapêutico ineficaz;

f) má percepção de situações clínicas que podem conduzir a uma redução dos níveis séricos dos antibacilares (mal absorção, interações medicamentosas, infecção VIH e outras co-morbilidades);

g) prolongamento injustificado do tratamento.

Assim, e para atingir o objectivo de despiste atempado dos casos de multirresistência, considera-se fundamental conhecer as situações clínicas que constituem factores de risco associados à TBMR⁶:

- a) a existência de tratamentos antibacilares anteriores;
- b) falência da conversão cultural após 3 meses de tratamento ou a persistência de positividade bacteriológica após 2 ou mais tratamentos (caso crónico);
- c) ser contacto de caso índice de TBMR (em especial se for VIH ou criança);
- d) ser residente em área de alta prevalência de TBMR;
- e) ser imigrante de região com elevada prevalência de TBMR;
- f) viver em contexto epidemiológico restrito sugestivo de transmissão facilitada (prisões, abrigos, hospitais e outras instituições).

No entanto, e dado que o enquadramento clínico pode não contribuir decisivamente para a identificação precoce da TBMR, deve adoptar-se como regra a realização sistemática de testes de sensibilidade aos antibacilares (TSA) no primeiro isolado de *Mycobacterium tuberculosis* (*Mt*) iniciando-se, entretanto, um esquema considerado adequado⁷.

Recomendação 1.

1.1) Instituir, antes de ter o resultado do TSA, um esquema terapêutico padronizado para caso novo versus retratamento

1.2) Realizar TSA de 1ª linha em todos os doentes no primeiro isolado de *Mt*

1.3) Garantir a toma da medicação até completar o regime terapêutico instituído

2 – Diagnóstico laboratorial da resistência

O diagnóstico da TBMR requer a realização de exames culturais e de TSA ou, em alternativa e sob condições favoráveis, a execução de técnicas de amplificação de ácidos nucleicos que identifiquem genes específicos, reconhecidamente associados a mutações de estirpes resistentes.

Os métodos moleculares de detecção da multirresistência permitem um diagnóstico rápido (48 horas) e baseiam-se em técnicas de amplificação de ácidos nucleicos

(TAAN), vulgarmente conhecidos como PCR. Podem ser usadas amostras clínicas ou culturas obtidas a partir de meios sólidos ou líquidos⁸.

Entre os testes rápidos existentes, o *GenoType® MTBDRplus* tem vindo a afirmar-se como uma importante ferramenta no diagnóstico, apresentando taxas de concordância de 91,5%, relativamente aos TSA convencionais⁹. No entanto, não são aplicáveis a amostras com exame directo negativo e não dispensam a realização do exame cultural, uma vez que não permitem a detecção de resistência a todos os antibióticos de 1ª linha. Mais recentemente, surgiu um novo teste molecular rápido, o *GenoType® MTBDRsl*, o qual permite uma avaliação das resistências às fluoroquinolonas, aminoglicosídeos e etambutol, possibilitando um diagnóstico presuntivo de tuberculose extensivamente resistente (TBXDR) em 48 horas. Deve, no entanto, ter-se em conta que este teste, por ser recente, tem ainda fraca sensibilidade para avaliação da resistência aos aminoglicosídeos¹⁰. A utilização conjunta do *GenoType® MTBDRplus* e do *GenoType® MTBDRsl* permite-nos, em 96 horas, fazer um diagnóstico presuntivo das principais resistências existentes.

Os sistemas de saúde governamentais, geralmente através dos seus programas nacionais de luta contra a tuberculose, devem garantir o acesso à área laboratorial de micobacteriologia, e à monitorização da sua qualidade.

Assim, e para que o laboratório de micobacteriologia se afirme como um pilar fundamental dos programas nacionais de luta contra a tuberculose e da estratégia DOTS é essencial que as boas práticas satisfaçam padrões adequados em termos de microscopia, exames culturais, TSA e diagnóstico molecular.

Por outro lado, o laboratório deverá constituir um instrumento fundamental na vigilância epidemiológica, dada a sua importância na notificação precoce de casos TBMR.

Efectivamente, é crucial um apoio laboratorial, célere e fidedigno, no diagnóstico e monitorização da terapêutica da TBMR, quer a nível local quer através da articulação com um laboratório de referência nacional¹¹.

De modo geral, o objectivo deverá ser o isolamento do *M. tuberculosis* até 10-14 dias após a colheita das amostras, a que se seguirá a disponibilização dos resultados do TSA num período de 15 a 30 dias.

Assim, deverá ser assegurada uma rede de laboratórios de nível II capazes de efectuar não só os exames culturais nos meios sólidos clássicos, mas também utilizar os meios líquidos radiométricos ou o sistema MGIT® (termo genérico).

Em contextos clínico epidemiológicos altamente sugestivos de multirresistência (interrupções de tratamento, infecção VIH/imunodepressão, contactos de casos de TBMR ou doentes oriundos de áreas de elevada prevalência de resistência), as amostras deverão ser canalizadas para um laboratório de referência, que procederá à realização de testes genotípicos rápidos para a identificação da estirpe e diagnóstico precoce da multirresistência.

Os laboratórios de nível II enviarão os seus produtos para o laboratório de referência, o qual deve comunicar, no prazo de 3-7 dias aos médicos assistentes, os resultados dos testes de identificação e de diagnóstico rápido de multirresistencia.

Deste modo, o tempo transcorrido entre a colheita das amostras iniciais e o conhecimento dos testes de resistência não deveria exceder um prazo de 17-21 dias, admitindo que se usam os meios líquidos e testes moleculares rápidos aplicados à cultura, de modo a poderem ser tomadas em tempo útil todas as medidas de carácter clínico e de Saúde Pública que as situações em concreto venham a impor.

Enquanto os laboratórios de nível II poderão efectuar o TSA referente aos antibacilares de 1ª linha, os TSA aos antibacilares de 2ª linha devem ser feitos em laboratórios de referência, segundo o princípio da complementaridade no seio da rede laboratorial nacional (Laboratório de Referência Nacional - INSA Porto e Laboratório de Saúde Pública Micobacteriologia/Tuberculose (LSPMT) da Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo).

Em Portugal testam-se, por rotina, os antibacilares referidos na tabela 1. No LSPMT, tendo em conta os níveis mais elevados de resistência aos AT de 2ª linha nesta Região, testam-se também, sistematicamente, as resistências à moxifloxacina e ao linezolid.

Tabela 1. Antituberculosos de 2ª linha testados, por rotina, nos casos de TB MR

Grupo	Designação	Abreviatura
Antituberculosos Injectáveis	Amicacina	Am
	Capreomicina	Cm
Fluoroquinolonas	Ofloxacina	O
Outros Fármacos Bacteriostáticos	Etionamida	Eto
	Ácido Para-amino-salicílico	PAS
	Cicloserina	Cs

(circular normativa nº 1 / DT de 11/1/2007 da DGS)

Recomendação 2.

- 2.1) Identificar o *M. tuberculosis* e a resistência à isoniazida e à rifampicina, utilizando os métodos moleculares rápidos sobre a amostra com exame directo positivo ou sobre a cultura, em caso suspeito de TBMR
- 2.2) Padronizar os antibacilares de 2ª linha a serem testados sistematicamente em todos os casos de multirresistência
- 2.3) Implementar a execução do teste *GenoType(R) MTBDRsl* nos casos de suspeita clínica de TBXDR
- 2.4) Implementar uma rede laboratorial com sistema de controlo de qualidade externa

3 – Tratamento da TBMR - TOD

No tratamento da TBMR o programa de tuberculose deve garantir que, para além da prescrição de um esquema terapêutico adequado, sejam avaliadas e asseguradas as condições necessárias para a adesão do doente ao tratamento.

A adesão ao tratamento é um fenómeno pluridimensional cuja resultante é determinada pela conjunção de cinco ordens de factores¹²:

- a) factores relacionados com o doente
- b) factores socioeconómicos
- c) factores relacionadas com a doença
- d) factores relacionados com o tratamento
- e) sistema de prestação de cuidados

Em conformidade, os recursos humanos e materiais disponíveis devem rentabilizar-se ao máximo com vista à adopção de medidas de supervisão e suporte que privilegiem uma abordagem centrada nas necessidades e características do doente, garantindo a equidade no acesso aos serviços clínicos, independentemente da forma clínica e dos factores psicossociais. Deste modo, pretende-se potenciar os factores que têm reconhecido impacto positivo sobre a adesão: bom relacionamento entre o doente e a equipa de saúde; informação e educação sobre a doença e o tratamento; flexibilidade e disponibilidade dos serviços; motivação e crença na eficácia do tratamento.

As medidas a adoptar para promover a adesão à terapêutica e prevenir a interrupção do tratamento devem não só adaptar-se às características do doente, como também serem mutuamente aceitáveis, quer para o doente quer para os profissionais de saúde encarregues da vigilância desse mesmo tratamento.

Entre estas medidas deve figurar obrigatoriamente a toma sob observação directa de medicação (TOD) para **todos os doentes com TBMR**⁶, cuja implementação prática deve ser flexível mas administrada por um profissional de saúde.

No caso de falência destas medidas e haver interrupção / abandono por dois ou mais meses, o caso deve ser reclassificado como retratamento e instituído novo regime terapêutico de acordo com a reclassificação.

Recomendação 3.

3.1) Classificar como “interrupção ou abandono” sempre que o tratamento for descontinuado por mais de 2 meses

3.2) Assegurar TOD para todos os doentes com TBMR

4 – Tratamento da TBMR – Orientações técnicas

A ausência de estudos aleatorizados e controlados destinados a avaliar a eficácia dos diferentes esquemas terapêuticos da TBMR, tem condicionado a elaboração das recomendações actuais do tratamento. Efectivamente, essas directivas baseiam-se, no essencial, em extrapolações a partir de alguns projectos-piloto e estudos observacionais, em princípios gerais microbiológicos e terapêuticos e na opinião de peritos¹³.

Por outro lado, a implementação prática dessas recomendações também está condicionada à afectação de recursos para os Programas de Tuberculose, por parte dos diferentes países e governos, o que levou as organizações internacionais a propor duas alternativas estratégicas para o tratamento da TBMR:

- a) regimes padronizados;
- b) regimes individualizados.

A opção por uma destas estratégias deve basear-se na disponibilidade de TSA para antibacilares de 1ª e 2ª linhas, na disponibilidade de informação de natureza clínico-epidemiológica relativa aos padrões locais de resistência, no historial de emprego de antibacilares de 2ª linha em cada caso bem como na garantia de acesso aos antibacilares de 2ª linha.

Em Portugal, dado estarem reunidas as condições acima enumeradas, preconizamos a implementação de regimes terapêuticos tendencialmente individualizados, uma vez que a tecnologia instalada permite a máxima eficácia aliada a um baixo risco de amplificação das resistências¹⁴.

Em termos práticos, e até ao conhecimento dos resultados do TSA, o tratamento padronizado pressupõe um esquema empírico inicial baseado na informação de tratamentos realizados e resultados de TSA anteriores, historial de contactos e padrões de resistência prevalentes na comunidade.

De modo esquemático (tabela 2), a construção de um esquema padronizado inicial concretiza-se em 3 componentes: um primeiro em que se seleccionam os antibacilares de 1ª linha (que não a Isoniazida e a Rifampicina) sensíveis e 1 fármaco representante

de cada um dos grupos das fluoroquinolonas e dos agentes injectáveis; um 2º componente implica a selecção dos antibacilares de 2ª linha. Por fim, se a totalidade dos fármacos constantes do esquema não atingir o montante de cinco, serão de incluir antituberculosos do grupo 5¹⁵ (consultar a “Sinopse para a selecção dos regimes terapêuticos da TB MR-2011” – www.dgs.pt).

Os princípios básicos que devem nortear a concepção de qualquer esquema são os seguintes⁶:

- a) emprego inicial de 4 a 6 antibacilares;
- b) incluir um número suficiente de fármacos orais para garantir a continuação de um esquema adequado, assim que o agente injectável for suspenso;
- d) não empregar a Ciprofloxacina como antibacilar;
- c) administração sob TOD;
- d) administração de um agente injectável (aminoglicosido ou capreomicina) pelo menos 6 meses após a conversão cultural;
- e) continuação dum regime terapêutico, sem injectável, 12 a 18 meses após a conversão cultural.

Tabela 2. Esquemas terapêuticos padronizado e individualizado para o tratamento de TB MR

	Fase inicial (6 meses)	Fase de continuação (12-18 meses)
TSA não disponível (regime padronizado)	Am+Mfx+PAS+Cs+E	Mfx+PAS+Cs+E
TSA disponível (regime individualizado)		
Resistente Sá a HR	S+E+Z+Mfx+Eto	as mesmas excepto a injectável
Resistente a todos de 1ª linha	Am+Mfx+PAS+Cs+Eto	as mesmas excepto a injectável
TSA resistente aos de 2ª linha	de acordo com TSA	de acordo com TSA

Para além destes princípios gerais, será desejável o recurso a outras medidas de sofisticação técnica acrescida que, apesar do seu custo elevado, poderão potenciar os resultados do tratamento.

São estas: 1. o tratamento estar a cargo de médicos especializados e decorrer, num período inicial, no seio de instituições funcional e estruturalmente adaptadas; 2. efectuar o doseamento sérico de antibacilaresⁱⁱ, de modo a otimizar a dose máxima tolerada, diminuir a incidência de interações medicamentosas e de efeitos adversos; 3. implementar terapêuticas adjuvantes adequadas, nomeadamente a cirurgia de ressecção pulmonar.

Recomendação 4.

4.1) Emprego inicial de esquema padronizado até ao conhecimento dos resultados do TSA (tabela 2);

4.2) Regime individualizado após conhecimento dos resultados do TSA de 1ª e 2ª linha;

4.3) Administração de um agente injectável até 6 meses após a conversão cultural;

4.4) Duração do tratamento até 12 a 18 meses após conversão cultural;

4.5) A gestão do caso deve ser em articulação estreita com Serviço de Referência.

5 – Tratamento da TBXDR – Orientações técnicas

A literatura tem individualizado como os dois factores de risco com poder preditivo mais elevado para a eclosão de TBXDR os seguintes: a) falência de um tratamento antibacilar que contenha fármacos de 2ª linha, incluindo um injectável e uma fluoroquinolona; b) contacto próximo com doente portador de TBXDR documentada ou doente cujo regime de 2ª linha está ou esteve em falência⁴.

Desde a sua descrição inicial, as formas de TBXDR têm sido sistematicamente associadas a uma muito maior dificuldade no manejo terapêutico, comparativamente à TBMR.

No entanto, alguns coortesⁱⁱⁱ de doentes portadores de TBXDR (VIH negativos) relataram um prognóstico mais favorável, quando os esquemas terapêuticos apresentavam as seguintes características:

- a) prescrição intensiva de quinolonas de última geração e antibacilares do chamado Grupo 5 (fármacos não recomendados para uso rotineiro na TBMR)⁶; b) administração de agentes injectáveis por períodos não inferiores a 8 meses, após a conversão cultural; c) ajustes terapêuticos baseados nos resultados do TSA; d) duração de tratamento superior a 2 anos (com administração de fármacos orais por períodos não inferiores a 18 meses)¹⁶.

ⁱⁱ Faculdade de Farmácia de Lisboa (Prof. José Morais)

ⁱⁱⁱ Um grupo de indivíduos com certa(s) característica(s) comum(s), constituído para ser seguido durante um estudo epidemiológico longitudinal ou de *follow-up*. Fonte: Um Dicionário de Epidemiologia, John M. Last, 1988

Assim, e face à escassez de dados validados clinicamente, a OMS propôs as seguintes recomendações, baseadas no consenso de peritos⁶:

- a) empregar qualquer fármaco do Grupo 1 (orais de 1ª linha) que possa ser eficaz;
- b) administrar um agente injectável durante um período prolongado (12 meses ou possivelmente durante todo o tratamento), se a estirpe for sensível. Se for resistente a todos estes agentes, recomenda-se o emprego de um fármaco deste grupo que o doente nunca usou anteriormente;
- c) empregar uma fluoroquinolona de última geração (Moxifloxacina);
- d) administrar todos os fármacos do Grupo 4 (fármacos orais de 2ª linha) que não foram usados anteriormente;
- e) administrar dois ou mais fármacos do grupo 5 (Linezolide, Claritromicina, Amoxicilina /Acido Clavulânico, Imipenem e Clofazimina) ;
- f) considerar o emprego da Isoniazida em altas doses, se foi documentado um baixo nível de resistência;
- g) ponderar o tratamento cirúrgico, se doença pulmonar localizada;
- h) providenciar monitorização rigorosa e medidas de apoio à adesão terapêutica¹⁷;

Recomendação 5.

5.1) Empregar o teste *GenoType(R) MTBDRsl* quando houver suspeita clínica de TBXDR

5.2) Formular um esquema terapêutico individualizado baseado no conhecimento dos esquemas anteriores e resultados prévios do(s) TSA(s) de 1ª e 2ª linha

5.3) Administrar um agente injectável até 12 meses após a conversão cultural

5.4) Administrar uma fluoroquinolona de última geração (Moxifloxacina)

5.5) Administrar dois ou mais fármacos do grupo 5

5.6) Prolongar o tratamento, no mínimo, até 18 meses após conversão cultural

5.7) A gestão do caso deve ser em articulação estreita com Serviço de Referência

6 – Vigilância do tratamento

A prescrição de um esquema antibacilar adequado é apenas o primeiro passo para o tratamento da TBMR. Efectivamente, após o início da terapêutica, há que assegurar uma vigilância apertada de cada doente, de modo a garantir um bom prognóstico no final de um período prolongado de tratamento.

Deve adoptar-se como padrão de vigilância bacteriológica para os casos de TBMR a avaliação do exame directo e cultural no início do tratamento e, mensalmente, até à

conversão cultural. A partir daí a avaliação poderá ser trimestral, até final do tratamento¹⁸.

O TSA deverá ser realizado inicialmente e, posteriormente, com uma periodicidade trimestral, enquanto não for documentada a conversão cultural¹⁹.

Por outro lado, a avaliação radiográfica reveste-se de uma importância secundária, podendo ser efectuada, por rotina, com uma periodicidade semestral.

Após o final do tratamento, recomenda-se que o doente seja vigiado, em termos clínicos, radiológicos e bacteriológicos, durante um período de 2 anos²⁰.

A possibilidade de insucesso terapêutico deve ser equacionada se estiver presente qualquer uma destas condições:

- a) persistência de sintomas compatíveis com tuberculose activa;
- b) exame bacteriológico positivo.

Em face do possível insucesso, deve proceder-se a um despiste rigoroso das causas mais prováveis de exames micobacteriológicos positivos:

- a) insucesso terapêutico apesar de esquema adequado;
- b) insucesso terapêutico por regime incorrecto, dosagem sub-ótima ou não adesão;
- c) resposta lenta ao tratamento, embora favorável;
- d) erro laboratorial ou administrativo.

Por outro lado, se a negatificação bacteriológica não ocorrer, ou a doença recidivar, deverão ser equacionados os benefícios potenciais da cirurgia de ressecção se a doença estiver localizada e a função ventilatória razoavelmente preservada.

O internamento destes doentes, em condições de isolamento adequado, justificar-se-á para a prevenção da transmissão (só em condições psicossociais especiais), para a optimização da terapêutica diária ou para o controlo de efeitos adversos graves.

Recomendação 6.

6.1) Realizar exames culturais com periodicidade mensal até à conversão cultural

6.2) Realizar TSA trimestral até à conversão cultural

6.3) Internar face a condições psicossociais especiais, ajuste terapêutico e efeitos adversos graves

6.4) Organizar, dum modo sistemático, os dados do processo, no que respeita ao histórico das bacteriologias, dos TSA e regimes terapêuticos

7 – Monitorização dos efeitos adversos

Dada a frequente limitação das opções terapêuticas da TBMR, importa despistar e gerir precocemente os efeitos adversos dos antibacilares, de modo a evitar a irregularidade do tratamento ou a suspensão do mesmo. Efectivamente, a exclusão de um único fármaco pode comprometer seriamente o prognóstico, pelo que o aparecimento de um efeito adverso não deve ser encarado como contra-indicação imediata para o emprego desse fármaco, mas sim como razão para uma abordagem agressiva, caso a caso²¹.

Neste sentido, será útil a implementação de protocolos destinados a contribuir para o diagnóstico precoce, a estabilização em fase aguda e o tratamento a longo prazo dos efeitos adversos que são frequentes e importantes.

Para o seu diagnóstico precoce, preconiza-se a vigilância inicial e regular das funções renal, hepática e tiroideia, dependendo a periodicidade do tipo de antibacilares administrado, gravidade de situação clínica inicial, co-morbilidades e grupo etário. Como regra geral, a avaliação da função renal e hepática deverá ser inicial, às duas semanas e, depois, de dois em dois meses. No que diz respeito à função tiroideia, justifica-se a sua avaliação nos doentes que estejam sob administração de Etionamida e/ou PAS¹⁵.

Globalmente, e para além do diagnóstico, a abordagem deverá também pesquisar etiologias e factores contributivos alternativos, propiciar alívio sintomático, providenciar a correcção das alterações biológicas subjacentes e promover a comunicação franca e aberta com o doente e familiares.

Por outro lado, sabendo que os efeitos adversos graves são raros e, pelo contrário, os efeitos minor são frequentes, a abordagem dos efeitos secundários poderá ser feita no ambulatório na maioria dos casos.

Recomendação 7.

7.1) Vigilância laboratorial, como regra geral, de início, às 2 semanas e de 2 em 2 meses

7.2) A periodicidade da vigilância laboratorial deverá ser alterada em função do contexto clínico e do tipo de antibacilares administrados

8 - Infra-estrutura do programa de controlo da TBMR

Os governos devem atribuir uma prioridade elevada à política de luta contra a tuberculose e, por maior razão, à TBMR. As estruturas de controlo da TBMR devem integrar o Sistema Nacional de Saúde, possuindo autonomia técnica e recursos humanos e financeiros necessários para assegurar o tratamento gratuito a todos os doentes¹⁸.

Por outro lado, o diagnóstico e tratamento da TBMR requerem a implementação de uma rede laboratorial (cf. Diagnóstico Laboratorial da Resistência- recomendação 2), o fornecimento ininterrupto e controlado de antibióticos de 2ª linha e a criação de Centros de Referência. Estes seriam responsáveis não só pela gestão clínica e tratamento destes doentes (integrando médicos com experiência no tratamento da TBMR, bem como outras especialidades médicas relevantes, enfermeiros, psicólogos e assistentes sociais)²².

Os Centros de Referência deviam ter uma distribuição regional, sendo prioritários os das regiões com maior incidência da doença. Deve-se ter em atenção a existência duma adequada comunicação inter-institucional, nomeadamente na interface com o hospital.

Os mesmos princípios presidirão à caracterização e quantificação dos meios logísticos, designadamente na escolha da localização e afectação dos serviços hospitalares com quartos de isolamento com pressão negativa, tendo em consideração os recursos humanos existentes e a capacidade já instalada.

Recomendação 8.

8.1) Criação de Centros de Referência Regionais para a TBMR**8.2) Dotação de quartos de isolamento para o tratamento da TBMR**

9 – Implementação de um plano de controlo de infecção nas instalações

São inequívocos os estudos que documentaram a eclosão de surtos de TBMR / TBXDR em instalações destinadas ao tratamento destes doentes, pelo que as medidas de controlo da infecção assumem considerável importância²³.

O Plano de Controlo de Infecção deve obedecer a um conjunto de medidas de gestão e de controlos implementados de modo hierarquizado a nível das instalações onde se prestam cuidados de saúde, segundo três níveis: a) controlo administrativo; b) controlo ambiental; c) emprego de respiradores²⁴.

Todas as instalações devem elaborar um plano de controlo de propagação da infecção tuberculosa, preferencialmente implementado e avaliado periodicamente por um grupo pluridisciplinar de responsáveis encarregue quer dos controlos administrativos, quer da formação dos profissionais de saúde e dos doentes.

Tem sido demonstrado que os controlos administrativos são os mais eficazes na redução da transmissibilidade. Assim, devem ser considerados a primeira prioridade, uma vez que são aplicáveis em todas as situações e não requerem intervenções prévias de natureza tecnológica ou estrutural²⁵.

Os controlos administrativos incluem, entre outros, o despiste e o isolamento dos casos de multiresistência, a organização do fluxo dos doentes no interior das

instalações, programas de ensino aos doentes sobre etiqueta respiratória e formação dos profissionais de saúde.

A escolha do tipo de medidas de controlo ambiental está largamente condicionada aos recursos disponíveis, às características estruturais dos edifícios e às condições climáticas e socioeconómicas locais.

No entanto, a implementação de um sistema de ventilação mecânica forçada deve estar no topo das preocupações, sobretudo se estiverem previstas instalações destinadas à colheita de amostras para estudos microbiológicos.

O tipo de respiradores a usar pelos profissionais de saúde será definido no Plano, devendo ser dada preferência aos respiradores de partículas certificados FFP3 (filtram 99% das partículas $\geq 0,3\mu\text{m}$ de diâmetro), sobretudo se não houver uma forte garantia do sucesso da implementação dos controlos administrativos e ambientais²⁶.

Recomendação 9.

9.1) Implementação de um Plano de Controlo da Infecção nas instalações em que se prestam cuidados de saúde

9.2) Implementação e avaliação periódica dos controlos de tipo administrativo, ambiental e emprego de respiradores

10 – Acesso aos antibacilares de 2ª linha

Em termos de saúde pública, o tratamento gratuito da TBMR é um investimento largamente compensatório.

O fornecimento ininterrupto e controlado de antibacilares de 2ª linha é essencial, pelo que a concretização desta responsabilidade deve assentar na promoção da articulação entre as diferentes estruturas de saúde e as companhias farmacêuticas.

Consequentemente, a entidade responsável pelo Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose deverá promover a criação de um sistema de gestão centralizado de antibacilares de 2ª linha.

Recomendação 10.

10.1) Garantia de acesso ininterrupto aos antibacilares de 2ª linha

11 – Vigilância epidemiológica

A eficácia do Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose (PNT), com especial relevo para o controlo da TBMR, depende de um sistema de vigilância epidemiológica

sensível e fiável. O sistema deverá ser capaz de receber e integrar dados de várias origens, nomeadamente dos clínicos e dos laboratórios.

Idealmente, este sistema deverá funcionar e actualizar-se em permanência com base nos resultados laboratoriais dos TSA de 1ª e 2ª linha, de modo a permitir determinar as taxas de incidência e prevalência, de casos novos ou de retratamentos, contribuindo para a elaboração de um quadro tão dinâmico e preciso quanto possível, relativamente aos padrões de multirresistência por regiões geográficas, contextos epidemiológicos específicos, grupos de risco, etc.,

Para implementar adequadamente a vigilância da resistência a nível nacional há que atender às seguintes recomendações: o número e o tipo de amostras devem ser representativas dos doentes pertencentes à área sob estudo; o historial clínico deve ser obtido para efectuar a distinção entre resistência primária e adquirida; na determinação de resistência devem ser empregues as técnicas laboratoriais recomendadas internacionalmente⁴.

Assim, recomenda-se que a vigilância epidemiológica da TBMR se baseie numa notificação de base clínica e numa notificação de base laboratorial, sendo os indicadores do processo colhidos através do Sistema de Vigilância de Tuberculose (SVIG-TB) da Direcção-Geral da Saúde.

A prossecução desta recomendação poderá requerer a colaboração ou criação de parcerias com a Rede Laboratorial de Referência Supranacional, no seio do Projecto global da OMS/UICTDR sobre vigilância da resistência aos antibacilares, contemplando também os aspectos relacionados com o controle de qualidade (de modo a determinar a reprodutibilidade dos testes de sensibilidade de 2ª linha), a compatibilidade dos dados e a melhoria da comunicação entre os clínicos e o laboratório⁶.

A representatividade da vigilância da sensibilidade aos antituberculosos depende da taxa de confirmação por cultura e da taxa de cobertura dos TSA nos isolados de *Mt*. Só se consideram válidos os padrões de resistência se a confirmação for superior a 50% (todas as localizações) e a cobertura do TSA superior a 80% (*EuroTB Reports*)²⁷.

Recomendação 11.

11.1) A vigilância epidemiológica deve basear-se em notificações de base clínica e laboratorial

11.2) A vigilância epidemiológica da resistência aos AT só é válida se se verificarem mais de 50% de confirmações por cultura e uma cobertura de TSA superior a 80%

12 - Genotipagem das estirpes de TBMR

A epidemiologia molecular tem vindo a revelar um amplo polimorfismo no genoma do *M. tuberculosis*, a partir de estudos em várias populações e áreas geográficas.

Na actualidade, embora esteja ainda em aberto o debate sobre a provável maior capacidade de transmissão das estirpes multirresistentes, as generalizações são difíceis dada a heterogeneidade dos factores característicos das diferentes estirpes micobacterianas: perfil e combinação de mutações subjacentes à resistência, família do genótipo e mecanismos de reparação do ADN bacteriano.

No entanto, a análise genotípica das estirpes resistentes é considerada uma componente fundamental nos programas de controlo da TBMR, uma vez que a epidemiologia molecular pode ter um impacto directo na vigilância e transmissão, assumindo-se como instrumento precioso no ajuste das estratégias de controlo da doença.

Assim, e uma vez que os métodos genotípicos asseguram uma visão muito mais precisa da dinâmica da transmissão da multirresistencia, recomenda-se que se proceda à análise genotípica de todos os casos de TBMR em articulação com a notificação dos dados epidemiológicos²⁸.

Recomendação 12.

12.1) Todas as estirpes de *Mt* multirresistentes devem ser caracterizadas por genotipagem

13 - Avaliação do programa de controlo da TBMR

O sistema de registo e vigilância dos resultados do tratamento é um dos elementos chave da estratégia DOTS-Plus. Tal sistema é útil não só para monitorizar a evolução e os resultados do tratamento de cada doente individualmente, mas também para aferir do desempenho do Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose a nível local e nacional, indicando pontos que devem ser objecto de medidas correctivas³.

A monitorização do programa deverá recorrer a parâmetros qualitativos e quantitativos, de modo a determinar quais os factores de sucesso e quais as áreas que carecem de aperfeiçoamento.

Os parâmetros tradicionais de sucesso programático são de natureza quantitativa, ao passo que as variáveis qualitativas avaliam preferencialmente a motivação e satisfação dos doentes, conhecimentos sobre a doença, medidas de suporte social, etc.

Para além dos parâmetros empregues na definição individual de sucesso, será útil a adopção de outras variáveis pertinentes na avaliação dos diferentes níveis do programa²⁹:

- a) proporção de casos TB-XDR;
- b) resultados do tratamento (sucesso terapêutico / tratamentos longos / abandono / morte);

c) efeitos adversos.

Concretamente, o Sistema de Vigilância de Tuberculose da Direcção-Geral da Saúde deverá permitir a avaliação dos seguintes indicadores epidemiológicos:

- a) Taxa igual ou superior a 95% na prescrição de regimes padronizados para os casos de tuberculose pulmonar bacilífera;
- b) Adopção de TOD para todos os casos de TBMR;
- c) Taxa de sucesso terapêutico igual ou superior a 70% nos casos de TBMR;
- d) Taxa de incidência de TBMR primária inferior a 1,5%;
- e) Proporção de casos de TB-XDR inferior a 15%, relativamente à prevalência da TBMR.

Recomendação 13.

13.1) Medir a incidência da TBMR;

13.2) Medir a proporção de casos de TB-XDR;

13.3) Medir o cumprimento da TOD;

13.4) Avaliar o resultado do tratamento por coortes.

14 – Colaboração institucional, investigação e recursos humanos

A implementação atempada e apropriada de um enquadramento e estruturas técnico-organizacionais destinadas ao controlo da TBMR terá de antecipar alguns obstáculos, cuja ultrapassagem poderá constituir um desafio significativo.

Assim, serão de esperar dificuldades nas seguintes áreas: enquadramentos legais ambíguos ou inexistentes; insuficiente capacidade para gerir a rede laboratorial; insuficiências na gestão do fornecimento de medicamentos; má alocação de recursos humanos e materiais; estrangimentos financeiros.

Em conformidade, terão de ser tomadas iniciativas a diferentes níveis, de carácter complementar e sinérgico, cujo objectivo último será a optimização dos esforços individuais e colectivos na melhoria da problemática da TBMR.

1. Colaboração multilateral entre organismos oficiais, comunidade e organizações não governamentais

A epidemiologia molecular tem demonstrado que a TBMR não conhece fronteiras pelo que se afigura crucial a colaboração das diferentes estruturas a nível regional, nacional e transnacional. A constituição da rede supranacional de laboratórios de referência constitui um exemplo prático e bem-sucedido de tal colaboração.

É crucial a colaboração entre as estruturas do Programa Nacional de Luta contra a Tuberculose, as autoridades de saúde e as organizações não governamentais e/ou de implantação comunitária (nomeadamente nas áreas da toxicod dependência e da infecção VIH), no que concerne à atribuição das respectivas responsabilidades e à coordenação de esforços com vista à implementação de medidas de prevenção e tratamento da TBMR⁴.

Esta concertação de esforços, idealmente através da concretização de parcerias público-privadas, traduzir-se-á na elaboração de programas e directivas cujo objectivo último será a conclusão do tratamento com sucesso, baseados em protocolos terapêuticos uniformizados, preferencialmente adaptados às características individuais do doente.

Recomendação 14.

14.1) Criação de parcerias público-privadas para o tratamento da tuberculose, com especial ênfase nos doentes toxicod dependentes e/ou coinfectados pelo VIH

15 - Investimento na pesquisa multidisciplinar

Até ao momento presente, o tratamento da TBMR têm-se baseado na conjunção de alguns princípios gerais, extrapolações e opiniões de peritos.

Com o objectivo de contribuir para uma abordagem racional e solidamente fundamentada da terapêutica da TBMR, será mandatório promover a realização de revisões sistemáticas e estudos prospectivos controlados, que possam suportar uma prática clínica baseada na evidência científica.

Esta pesquisa decorrerá preferencialmente nas áreas laboratorial, operacional e clínica, devendo revestir-se de um carácter marcadamente multidisciplinar, em que os diferentes peritos e organizações contribuirão para o desenvolvimento e aperfeiçoamento de novas estratégias e instrumentos no diagnóstico e tratamento da TBMR.

Um pilar importante neste esforço de pesquisa será o investimento tecnológico na concepção, desenvolvimento e implementação prática de testes diagnósticos e o controle da sua qualidade, bem como a aposta na descoberta de novos fármacos e na melhoria das suas características farmacodinâmicas, na imunoterapia e na manipulação genética⁶.

Recomendação 15.

15.1) Realização de estudos prospectivos controlados, multicêntricos, comparativos da eficácia dos diferentes fármacos e esquemas no tratamento da TBMR

15.2) Realização de estudos para análise da validade dos testes diagnósticos

16 - Formação dos recursos humanos

Um Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose não será suficientemente eficaz se as autoridades não forem capazes de captar e desenvolver novos recursos para o controle da TBMR, nomeadamente tecnologia intensiva e formação e actualização de recursos humanos.

Para se atingir este objectivo será necessário um esforço pluridisciplinar e conjunto por parte de instituições académicas, organismos governamentais e organizações internacionais.

Idealmente, a coordenação destas entidades deverá ser efectuada a nível governamental, privilegiando a concepção e a implementação de programas de formação contínua do pessoal de saúde⁴.

Recomendação 16.

16.1) Formação contínua para os profissionais de saúde dedicados à prevenção e controlo da TBMR

17 – Funções do Centro de Referência Nacional para a TBMR

O Centro de Referência Nacional para a Tuberculose Multirresistente (CRNMR) preconiza uma perspectiva global relativamente ao controle e prevenção da TBMR que, indubitavelmente, terá de passar pela conjunção de factores de natureza política, técnica e organizacional de que destacamos os seguintes:

- a) Empenho governamental com vista à dotação de meios humanos e materiais dos serviços de luta anti-tuberculose;
- b) organização de programas de controlo com base em protocolos recomendados, cuja avaliação periódica dos resultados deverá ser o corolário de um sistema fidedigno de recolha e divulgação de dados clínicos, epidemiológicos e microbiológicos;
- c) implementação de rede laboratorial tecnologicamente avançada;

d) consagração do procedimento de toma controlada e do fornecimento ininterrupto de drogas;

e) criação de um sistema de referenciação para centros especializados com vista ao internamento de doentes cuja gravidade e/ou complexidade assim o exijam.

Assim, o CRNMR deverá acompanhar e, sempre que solicitado, prestar apoio aos clínicos relativamente à selecção do esquema antibacilar, ao ajuste do regime terapêutico face à ocorrência de reacções adversas e ao aconselhamento de estratégias de monitorização dos casos e dos contactos.

O pedido de colaboração é formalizado através do preenchimento de um formulário de aconselhamento técnico, especificamente concebido para o tratamento da TBMR.

A par destas medidas de acompanhamento e apoio ao tratamento dos casos de TBMR, o CRNMR terá como função assessorar a Direcção-Geral da Saúde nas seguintes áreas:

- a) Produção de documentos estratégicos de vigilância e controlo da TBMR;
- b) Articulação funcional com o “*Green Light Committee*” da OMS;
- c) Criação e implementação de um sistema de gestão centralizada de antibacilares de 2ª linha;
- d) Melhoria da articulação das diferentes estruturas a nível de apoio social, dos serviços de Saúde Pública, das estruturas hospitalares e laboratoriais.

Recomendação 17.

17.1) O CRNMR deve acompanhar e prestar apoio aos clínicos quer relativamente às questões do tratamento da TBMR, quer nas estratégias de monitorização de casos e contactos;

17.2) Todos os casos de TBMR são orientados para os Centros de Referência Regionais, para a gestão do regime terapêutico.

Bibliografia

1. Blower S and Chou T. Modeling the emergence of the “hot zones”: tuberculosis and the amplification dynamics of drug resistance. *Nature Medicine* 2004, 10: 1111-1116.
2. WHO: Global Tuberculosis Control. WHO Report 2003. Geneva. Switzerland.
3. World Health Organization. Guidelines for Establishing DOTS-Plus Pilot Projects for the Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis. WHO/CDS/TB/2000.279
4. Tuberculosis Coalition for Technical Assistance. International Standards for Tuberculosis Care (ISTC), second edition. Tuberculosis Coalition for Technical Assistance, The Hague, 2009.
5. Palomino JA, Leão SC, Ritacco V. Tuberculosis 2007- From basic science to patient care. *TuberculosisTextbook.com*. 5th edition.
6. World Health Organization. Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis. WHO/HTM/TB/2008.402
7. Dye C., Williams BG, Espinal MA, Raviglione M: Erasing the World’s Slow Stain : Strategies to beat Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Science* 2002; 295: 2042-2046.
8. Drobniwsky FA, Caws M, Gibson A, Young D. Modern laboratory diagnosis of tuberculosis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2003, 3: 141-147.
9. Miotto P, Piana F, Cirillo D, Migliori G. Genotype MTBDRplus: a Further Step toward Rapid identification of Drug-Resistant Mycobacterium tuberculosis. *J. Clin. Microbiol.* 2008; 46(1): 393-394.
10. Hilleman D, Rusch-Gerdes S, Richter E. Feasibility of the GenoType(R)MTBDRsl Assay for fluoroquinolone, amikacin/capreomycin and etambutol resistance testing of Mycobacterium tuberculosis strains and in clinical specimens. *J Clin Microbiol.* 2009;
11. Drobniwsky FA, Hoffner S, Gerdes S, Skenders G, Thomsen V. The WHO European Laboratory Task Force. Recommended standards for modern tuberculosis laboratory services in Europe. *Eur Respir J.* 2006, 28: 903-909.
12. Munro SA, Lewin SA, Smith HJ, Frettingham A, Volmink J. Patient adherence to tuberculosis treatment: a systematic review of qualitative research. *PloS Med.* 4: 2007; e238.
13. Chan ED, Iseman MD. Multidrug-resistant tuberculosis and Extensively drug-resistant tuberculosis: a revision. *Curr Opin Infect Dis.* 2008; 21:587-595.
14. Direcção Geral de Saúde. As 15 Recomendações para a Gestão da Tuberculose Multirresistente. DGS/PNT/CRTMR/2008.001. Direcção Geral da Saúde, 2008 (<http://www.dgsaude.pt>)
15. Francis J. Curry National Tuberculosis Center and California Department of Health Services. Drug-Resistance Tuberculosis: A Survival Guide for Clinicians, 2nd edition, San Francisco, 2008.
16. Mitnick C, Sonya S, et al. Comprehensive Treatment of Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2008; 359(6): 563-574.
17. Mitnick C, Sonya S, et al. Comprehensive Treatment of Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2008; 359(6): 563-574.
18. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva, 2006 (WHO/HTM/TB/2006.361).
19. Holtz TH, Sternberg M, Kammerer S. Time to sputum culture conversion in multidrug-resistant tuberculosis: predictors and relationship to treatment outcome. *Ann Intern Med* 2006; 144: 650-659.
20. Caminero J.A.: Treatment of multidrug-resistant tuberculosis: evidence and controversies. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006; 10(8): 829-837. 2169-2183.
21. Furin JJ et al. Occurrence of serious adverse effects in patients receiving community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001; 5: 648-655.
22. Mukherjee JS, Rich ML, Succi AR et al. Programmes and principles in treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Lancet.* 2004, 363: 474-481.
23. Basu S, Andrews JR, Poolman EM, et al. Prevention of nosocomial transmission of extensively drug-resistant tuberculosis in rural South Africa district hospitals: an epidemiological modelling study. *Lancet* 2007; 370(9597): 1500-7.
24. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis in health-care settings, 2005. *MMWR* 2005; 54 (RR-17):1-141.
25. World Health Organization. WHO policy on TB infection control in health-care facilities, congregate settings and house-holds. WHO/HTM/TB/2009; 419: 1-40
26. Ling DI, Pai M, Hillier KA, Scano F. The efficacy of engineering and personal protective interventions for tuberculosis infection control: a systematic review. *Am J Resp Crit Care Med* 2009; 179: A4779.

-
27. Devaux I, Manissero D, Fernandez de la Hoz K, Kremer K, van Soolingen D, on behalf of the EuroTB network. Surveillance of extensively drug-resistant tuberculosis in Europe, 2003-2007. *Euro Surveill.* 2010;15(11):19518.
 28. Drobniwsky FA, Hoffner S, Gerdes S, Skenders G, Thomsen V. The WHO European Laboratory Task Force. Recommended standards for modern tuberculosis laboratory services in Europe. *Eur Respir J.* 2006, 28: 903-909.
 29. Maher D, Raviglione MC. Why is a recording and rsystem needed, and what system is recommended? In: Frieden TR, ed. *Toman's tuberculosis. Case detection, treatment and monitoring.* 2nd Edition. Geneva: World Health Organization, 2004: 270-273.