



**Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al
Republicii Moldova**

Tuberculoza la copil

Protocol clinic național

PCN- 55

**Aprobat prin Ordinul Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii
Moldova nr.440 din 05.05.2020 Cu privire la aprobarea Protocolului clinic național
„Tuberculoza la copil”**

Elaborat de colectivul de autori:

Sofia Alexandru	IMSP IFP „Chiril Draganiuc”
Valentina Vilc	IMSP IFP „Chiril Draganiuc”
Constantin Iavorschi	IMSP IFP „Chiril Draganiuc”
Ana Donica	IMSP IFP „Chiril Draganiuc”
Dmitri Sain	IMSP IFP „Chiril Draganiuc”
Nicolae Nalivaico	IMSP IFP „Chiril Draganiuc”
Valeriu Crudu	IMSP IFP „Chiril Draganiuc” ”
Aliona David	IMSP IFP „Chiril Draganiuc”
Aurelia Ustian	USMF „Nicolae Testemițanu”
Stela Kulcițkaia	USMF „Nicolae Testemițanu”
Corina Rotaru-Lungu	IMSP IFP „Chiril Draganiuc”

Recenzenți oficiali:

Nicolae Bacinski	Catedra de farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”
Valentin Gudumac	Catedra de medicina de laborator, USMF „Nicolae Testemițanu”
Ghenadie Curocichin	Catedra de medicina de familie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Silvia Cibotari	Agencia Medicamentului și Dispozitivelor Medicale
Angela Belobrov	Compania Națională de Asigurări în Medicină
Larisa Procopișin	IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”

CUPRINS

PREFAȚĂ	7
A. INTRODUCERE	8
A.1. Diagnosticul	7
A.2. Codul bolii (CIM 10)	7
A.3. Utilizatorii	7
A.4. Scopurile protocolului	8
A.5. Data elaborării protocolului	
A.6. Data actualizării protocolului	8
A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care s-au implicat în elaborarea protocolului:	9
A.8. Definițiile utilizate în document	9
A.9. Informația epidemiologică	11
B. PARTEA GENERALĂ	13
B.1. Nivelul de asistență medicală primară	13
B.2. Nivelul de asistență medicală specializată de ambulator (ftiziopneumolog)	16
B.3. Nivelul de asistență medicală spitalicească	17
C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ	20
C.1.1. Algoritmul de diagnostic al TB	20
C.1.2. Algoritmul examinării microbiologice cu scop de diagnostic al pacienților cu simptome clinice caracteristice tuberculozei	22
C.1.2.1. Interpretarea algoritmului examinării microbiologice cu scop de diagnostic al pacienților cu simptome clinice caracteristice tuberculozei	23
C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR	24
C.2.1. Clasificarea tuberculozei	24
C.2.1.1 Clasificarea clinică a tuberculozei	24
C.2.1.2 Caracteristica procesului de tuberculoză	24
C.2.1.3 Caracteristicile după tipul de înregistrare a cazului cu tuberculoză	25
C.2.1.4 Definirea cazului de TB în funcție de depistare	25
C.2.1.5 Caracteristicile după tipul de rezistență la medicamentele antituberculoase	26
C.2.1.6 Caracteristicile după tipul de înregistrare a cazului care inițiază tratamentul pentru MDR TB	26
C.2.2. Profilaxia tuberculozei	27
C.2.2.1 Profilaxia nespecifică	29
C.2.2.1.1. Măsuri profilactice aplicate în societate	29
C.2.2.1.2. Măsuri de igienă personală	29
C.2.2.2. Profilaxia specifică	31
C.2.2.2.1. Vaccinarea BCG	30
C.2.2.2.2. Profilaxia medicamentoasă	32
C.2.2.3. Măsuri aplicate în focarul de TB	34
C.2.3. Depistarea tuberculozei (Screening-ul TB)	38
C.2.4. Conduita pacientului cu tuberculoză	43
C.2.4.1 Anamneza	46
C.2.4.2. Examenul obiectiv	47
C.2.4.3. Investigații paraclinice	55
C.2.4.4. Diagnosticul diferențial	63
C.2.4.5. Criteriile de spitalizare	70

C.2.5. Tratamentul și monitorizarea pacienților cu tuberculoză	70
C.2.5.1 Tratamentul tuberculozei sensibile	71
C.2.5.1.1. Monitorizarea tratamentului TB sensibilă	73
C.2.5.1.2. Monitorizarea reacțiilor adverse la medicamentele antituberculoase	75
C.2.5.2. Tratamentul tuberculozei extrapulmonare	77
C.2.5.3. Tuberculoza drogrezistentă	77
C.2.5.3.1. Tuberculoza rezistentă la Isoniazidum	78
C.2.5.3.2. Tuberculoza multidrogrezistentă și tuberculoza extinsă	80
C.2.5.3.3. Monitorizarea tratamentului TB MDR/XDR	85
C.2.5.4. Supravegherea pacientului după finalizarea tratamentului	96
C.2.5.5. Particularități ale managementului TB MDR/XDR	97
C.2.5.6. Managementul co-infecției TB/HIV	98
C.2.5.7. TB în timpul sarcinii și managementul nou-născutului de la mamă cu tuberculoză	102
C.2.5.8. Tratamentul TB în situații speciale	106
C.2.5.9. Strategii pentru creșterea ratei de succes a tratamentului antituberculos	108
C.3. DOCUMENTAȚIA MEDICALĂ DE EVIDENȚĂ A CAZULUI CU TUBERCULOZĂ	111
D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI	113
E. INDICATORII DE MONITORIZARE AI IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI	115
ANEXE	117
Anexa 1. Algoritmul diagnosticului TB la copiii simptomatici.	117
Anexa 2. Algoritmul managementului copiilor care primesc tratament pentru TB MDR și HIV.	118
Anexa 3. Managementul complicațiilor postvaccinale BCG.	119
Anexa 4. Tratamentul complicațiilor postvaccinale BCG.	119
Anexa 5. Volumul, frecvența și realizatorii măsurilor antiepidemice în focarele de TB.	120
Anexa 6. Reacțiile adverse la preparatele antituberculoase. Clasificarea. Modul de acțiune.	121
Anexa 7. Reacțiile adverse la preparatele antituberculoase și acțiunile întreprinse în cazul declanșării lor.	121
Anexa 8. Interacțiunea preparatelor antituberculoase cu alte preparate medicamentoase.	122
Anexa 9. Dozele medicamentelor antituberculoase de linia I utilizate zilnic pentru tratamentul tuberculozei la copii.	124
Anexa 10. Combinațiile dozelor fixe pentru copii.	124
Anexa 11. Dozele medicamentelor de linia II utilizate în regimurile de TB MDR ajustate la masa corporală la pacienții sub 15 ani.	125
Anexa 12. Determinarea dozei în funcție de masa corporală a copilului.	130
Anexa 13. Caracteristicile preparatului Bedaquilinum (Bdq).	141
Anexa 14. Caracteristicile preparatului Linezolidum (Lzd).	143
Anexa 15. Caracteristicile preparatului Delamanidum* (Dlm).	145
Anexa 16. Caracteristicile preparatului Imipenemum (Imp) + Cilastatinum (Cln).	148
Anexa 17. Managementul farmaco-terapeutic al reacțiilor adverse ale preparatelor utilizate în tratamentul TB DR.	150
Anexa 18. Corecția tratamentului antituberculos la pacienții cu insuficiență renală.	150
Anexa 19. Managementul reacțiilor adverse ale preparatelor utilizate în tratamentul TB DR	151
Anexa 20. Comitetul de Management al TB DR.	156
Anexa 21. Rezistență încrucișată între medicamentele antituberculoase.	157
Anexa 22. Penetrarea medicamentelor antituberculoase în lichidul cefalorahidian.	158
Anexa 23. Teste IGRA (Interferon gamma releasing assay).	159

Anexa 24. Indicații și contraindicații pentru îndreptarea copiilor și adolescenților în centrele de reabilitare.	160
Anexa 25. Fișa standardizată de audit medical bazat pe criterii pentru PCN „Tuberculoza la copil”.	161
Anexa 26. Sumarul recomandărilor din Protocol clinic național „Tuberculoza la copil”.	168
Anexa 27. Ghidul informativ adresat părinților „Ce trebuie să știți despre boala denumită Tuberculoză?”.	172
BIBLIOGRAFIE	177

ABREVIERI

ABG	Antibiogramă
ADA	Adenozin-dezaminaza
AMP	Asistența medicală primară
AMDM	Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale
ALT	Alaninaminotransferaza
AST	Aspartataminotransferaza
BAAR	Bacili acido-alcool-rezistenți
BCG*	Vaccin cu Bacili Calmette-Guerin
BBE	Boala bronșiectatică
BK	Bacilul Koch
BPOC	Bronhopneumopatie cronică obstructivă
CSP	Centrul (ele) de Sănătate Publică
CP	Cancer pulmonar
CPV	Cicatrice postvaccinală
CTV	Cabinet de testare voluntară
DOT	Tratament sub directă observare
DOTS	Tratament sub directă observare, de scurtă durată, standardizat (<i>Directly Observed Treatment, Short-course</i>)
DZ	Diabet zaharat
ECG	Electrocardiografie
FBSD	Fibrobronhoscopie diagnostică
FP	Medic(i) ftiziopneumolog(i)
FR	Factor(i) de risc
GCS	Glucocorticosteroizi
GL	Ganglion (i) limfatic(i)
HIV	Virusul imunodeficienței umane (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HRCT	Computer Tomografie cu rezoluție înaltă (<i>High-resolution computed tomography</i>)
IMC	Indicele masei corporale
IDR	Testarea intradermică cu Tuberculinum* Mantoux cu PPD (<i>Intradermal Reaction</i>)
IMSP	Instituție Medico-Sanitară Publică
IFP	Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”
i.m.	Intramuscular
i.v.	Intravenos
IReC	Insuficiența renală cronică
LJ	Levenstein-Jensen mediu
Lm	Limfocit (e)
LBA	Lavaj bronho-alveolar
LCR	Lichid cefalorahidian
LDH	Lactatdehidrogenază
MBT	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
MCS	medicament(e) citostatic(e)
MDR	Multidrogrezistența
MF	Medic de familie
MSMPS RM	Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova
MSN	Microscopia negativă
MTS	Medicamente antituberculoase standard

OA	Organe abdominale
OBM	Organe ale bazinului mic
OCT	Organe ale cutiei toracice
OMS	Organizația Mondială a Sănătății
PPD	Derivat proteic purificat (tuberculină) (<i>Purified protein derivative</i>)
RCR (RPL)	Reacție de polimerizare în lanț
SFP	Serviciul de ftiziopneumologie
SIDA	Sindromul imunodeficienței dobândite
SIME TB	Sistem informatic de monitorizare și evaluare a tuberculozei
SNC	Sistemul nervos central
TARV	Tratament antiretroviral
TB	Tuberculoza
TB EP	Tuberculoza extrapulmonară
TB MDR	Tuberculoza multidrogrezistentă
TB P	Tuberculoza pulmonară
TB RR	Tuberculoza rezistentă la Rifampicinum*
TS	Tomosinteza
TSM	Testul de sensibilitate la medicamente
TB XDR	Tuberculoză cu drogrezistență extinsă
TID	Tratament imunodepresant
USG	Ultrasonografie
VSH	Viteza de sedimentare a hematiilor
Medicamentul*	Medicamentele nu sunt înregistrate în Republica Moldova

PREFAȚĂ

Acest protocol a fost elaborat de grupul de lucru al MSMPS RM, constituit din specialiștii IFP ”Chiril Draganiuc”, în colaborare cu specialiștii catedrei de Pneumoftiziologie a USMF „Nicolae Testemițanu”. Protocolul național este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind TB și va servi drept bază pentru elaborarea protocoalelor instituționale (extras din protocolul național aferent pentru instituția dată, fără schimbarea structurii, numerotației capitolelor, tabelelor, figurilor, casetelor etc.), în baza posibilităților reale ale fiecărei instituții în anul curent. La recomandarea MSMPS RM pentru monitorizarea protocoalelor instituționale pot fi utilizate formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

Protocoalele clinice naționale reprezintă o fundamentare a bunei practici medicale bazate pe cele mai recente dovezi disponibile și sunt elaborate sistematic la nivel național cu scopul de a asista personalul medical pentru a lua decizii în îngrijirea pacienților cu tuberculoză.

Protocoalele clinice naționale au fost revizuite conform ultimelor recomandări OMS. Recomandările OMS au fost elaborate de Grupurile de Dezvoltare a Ghidurilor (GDG) convocate de OMS, folosind abordarea GRADE (Evaluarea Recomandărilor, Evaluare, Dezvoltare și Evaluare) pentru a rezuma dovezile, și a formula recomandări de politică și observații însoțitoare. GDG-urile au fost compuse din grupuri multidisciplinare de experți externi cu experiență în diferite aspecte ale managementului programatic și clinic al TB sensibile la medicamentele antituberculoase și TB DR, precum și de persoane afectate. Metodele utilizate pentru elaborarea recomandărilor au respectat cerințele Comitetului de revizuire a ghidurilor OMS (GRC), iar GRC a supravegheat elaborarea fiecăreia dintre aceste recomandări.

Recomandările de îngrijire sunt realizate după nivelul de evidență. Calitatea nivelului de evidență este definită de "Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation" (GRADE) după cum urmează:

Înalt	Este puțin probabil ca cercetări suplimentare să ne schimbe încrederea în legătură cu estimarea efectului (beneficiilor și riscurilor).	⊕⊕⊕⊕
Moderat	Cercetările ulterioare pot avea un impact important asupra încrederii noastre în estimarea efectului și pot modifica estimarea.	⊕⊕⊕
Slab	Cercetările ulterioare ar putea avea un impact asupra încrederii noastre în estimarea efectului (beneficiilor și a riscurilor) și ar putea modifica estimarea.	⊕⊕
Foarte slab	Orice estimare a efectului este incertă.	⊕

A. INTRODUCERE

A.1. Diagnostic

Exemple de diagnoze clinice:

Complex primar tuberculos, S₂ pe stânga, faza evolutivă, confirmat bacteriologic (Xpert MTB/RIF, microscopia, cultura Nr. 1133, 10.02.2015), caz nou.

Tuberculoză pulmonară infiltrativă S₁-S₂ pe dreapta, faza evolutivă, confirmat bacteriologic (Xpert MTB/RIF, microscopia, cultura Nr. 1234, 11.02.2015), caz nou.

Tuberculoză pulmonară infiltrativă S₃-S₄ pe stânga, faza evolutivă; în cazul tuberculozei drogrezistente se va indica tipul rezistenței (Nr. 4321, 11.02.2015), rezultatul rezistenței în baza TSM (Nr. 1231, 12.09.08), caz nou.

A.2. Codul bolii (CIM 10): A15–A19; B90.

A.3. Utilizatorii:

- Prestatorii serviciilor medicale de asistență medicală primară;
- Prestatorii serviciilor medicale de asistență medicală de ambulatoriu (medici ftiziopneumologi);
- secțiile consultative raionale (medici ftiziopneumologi);
- secțiile pediatrie ale spitalelor raionale, municipale și republicane (medici pediatri);
- secțiile de pneumologie ale spitalelor municipale, raionale, republicane;
- secțiile de ftiziopneumologie (medici ftiziopneumologi);
- maternitățile (obstetricieni, neonatologi);
- centrele de sănătate publică.

A.4. Scopurile protocolului:

1. ameliorarea depistării timpurii a cazurilor cu TB și debutul precoce al tratamentului specific;
2. reducerea ratei de tuberculoză multidrogrezistentă;
3. reducerea ratei cazurilor pierdute din supravegherea tratamentului antituberculos;
4. reducerea cazurilor de recidive ale tuberculozei;
5. reducerea ratei complicațiilor tuberculozei la pacienții supravegheați;
6. reducerea cazurilor de deces prin progresarea tuberculozei;
7. reducerea poverii tuberculozei printre persoanele care trăiesc cu HIV;
8. micșorarea poverii HIV printre persoanele cu tuberculoză.

A.5. Data elaborării protocolului: 2010

A.6. Data actualizării protocolului: 2017; Data revizuirii următoare: 2025

A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care s-au implicat în elaborarea protocolului:

Numele	Funcția
Sofia Alexandru	Director, IMSP IFP „Chiril Draganiuc”
Valentina Vilc	Vicedirector management și strategii, IMSP IFP „Chiril Draganiuc”
Constantin Iavorschi	Cercetător științific principal, IFP „Chiril Draganiuc”
Ana Donica	Vicedirector medical, IMSP IFP „Chiril Draganiuc”
Dmitri Sain	Șef, Laboratorul Managementul și Monitoringul Tuberculozei, IMSP IFP „Chiril Draganiuc”
Nicolae Nalivaico	Șef Serviciu Diagnostic, IMSP IFP „Chiril Draganiuc”
Valeriu Crudu	Șef Laborator, IMSP IFP „Chiril Draganiuc”
Aliona David	Șef Secție Consultativă, IMSP IFP „Chiril Draganiuc”
Aurelia Ustian	Catedra de Pneumoftiziologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Stela Kulcițkaia	Catedra de Pneumoftiziologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Corina Rotaru-Lungu	Laboratorul Imunologie și Alergologie, IMSP IFP „Chiril Draganiuc”

Protocolul a fost discutat aprobat și contrasemnat:

Denumirea instituției	Persoana responsabilă, semnătura
Seminarul de profil IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”	Constantin Iavorschi
Laboratorul Managementul și Monitoringul Tuberculozei, IMSP IFP „Chiril Draganiuc” și Catedrei de pneumoftiziologie, USMF „Nicolae Testemițanu”	Constantin Iavorschi
Agencia Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	Silvia Cibotari
Consiliul de experți al MSMPS RM	Aurel Grosu
Compania Națională de Asigurări în Medicină	Angela Belobrov

A.8. Definițiile folosite în document

Adolescent - orice persoană cu vârsta cuprinsă între 10 și 19 ani.

Boala severă la copii sau adolescenți este definită de prezența cavităților sau a proceselor bilaterale la radiografia toracică sau formele extrapulmonare ale bolii, altele decât limfadenopatia. La copiii sub 10 ani, poate fi luată în considerare și apariția unei malnutriții avansate sau a unei imunosupresii avansate sau a unei bacteriologii TB pozitive atunci când se determină severitatea bolii.

Copil - se referă la grupa sub 15 ani, dacă nu se specifică altfel.

Caz nou - pacientul care nu a luat niciodată tratament cu medicamente antituberculoase în asociere pe o perioadă mai mare de o lună.

Caz prezumtiv de tuberculoză - persoana care prezintă simptome sau semne sugestive pentru tuberculoză.

Caz prezumtiv de tuberculoză cu RR/MDR – pacienții pot fi înregistrați și pot începe tratamentul cu preparatele antituberculoase de linia a doua, în baza riscului semnificativ de rezistență la medicamente și înainte de confirmarea rezistenței de către laborator, sau în baza unui rezultat molecular rapid.

Caz de tuberculoză confirmat bacteriologic – cazul la care un rezultat al specimenului biologic este pozitiv prin microscopia frotiului, metoda culturală sau prin metode rapide de diagnostic aprobate de OMS (cum ar fi Xpert MTB/RIF). Toate aceste cazuri vor fi notificate, indiferent dacă a fost sau nu inițiat tratamentul antituberculos.

Caz de tuberculoză diagnosticat clinic - cazul care nu are confirmare bacteriologică, dar medicul ftiziopneumolog are suficiente date clinice și paraclinice pentru a stabili diagnosticul de tuberculoză și a prescrie pacientului un curs complet de tratament antituberculos. Se vor include cazurile diagnosticate prin examenul radiologic și histologic, inclusiv, cazurile de TB extrapulmonară fără confirmare bacteriologică.

Complexul *Mycobacterium tuberculosis* se referă la un grup legat genetic al speciilor *Mycobacterium*, care pot cauza tuberculoza la oameni sau la alte organisme. Acesta include: *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium bovis* și tulpina *Bacillus Calmette-Guerin*, *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium canettii*, *Mycobacterium caprae*, *Mycobacterium pinnipedii*, *Mycobacterium mungi*.

Hemoptizie - expectorația sângelui odată cu tusea (se referă, în general, la sângele roșu eliminat prin tuse forțată).

Incidență – numărul cazurilor noi de tuberculoză depistată într-o populație definită, în decurs de un an raportat la 100 de mii locuitori.

Infecție HIV - infecție cauzată de virusul imunodeficienței umane. Virusul este transmis prin contact sexual, prin intermediul sângelui și al componentelor din sânge, precum și transplacentar sau perinatal de la mamă la făt, cauzând imunodeficiență severă, ce se complică cu infecții oportuniste, care, deseori, sunt cauza nemijlocită a decesului.

Infecția tuberculoasă latentă este definită ca o stare de răspuns imun persistent la stimularea cu antigenii *Mycobacterium tuberculosis*, fără dovezi de TB activă manifestată clinic.

Monitorizare - măsură de observație strictă sau control de rutină.

Pierdut din supraveghere - pacientul care a întrerupt administrarea tratamentului antituberculos pentru două luni consecutive sau mai mult din durata tratamentului.

Rata de succes – ponderea cazurilor care au finalizat tratamentul fiind evaluați cu rezultatele „vindecat” sau „tratament încheiat” din cei notificați într-o perioadă de timp.

Sugar este un copil cu vârsta mai mică de 1 an.

Tuberculoza – boală infecțioasă cauzată de complexul *M. tuberculosis*, transmisă pe cale aeriană, mai rar digestivă și în cazuri extrem de rare transmisă congenital, care poate afecta toate organele corpului, dar în primul rând plămânii.

Tuberculoza extrapulmonară – caz de tuberculoză confirmat bacteriologic sau diagnosticat clinic cu leziuni în organe, cum ar fi: pleura, ganglionii limfatici, abdomenul, tractul genito-urinar, pielea, sistemul osteo-articular, sistemul nervos, etc.

Tuberculoza pulmonară – caz de tuberculoză confirmat bacteriologic sau diagnosticat clinic cu leziuni ale parenchimului pulmonar, arborelui traheo-bronșic sau laringelui. În corcondanță cu definițiile OMS, cazul cu două sau mai multe localizări, dintre care cel puțin una este pulmonară, va fi notificat cu tuberculoză pulmonară, iar celelalte localizări vor fi indicate localizări secundare.

Tuberculoza monorezistentă - rezistență la un singur medicament antituberculos de linia întâi.

Tuberculoza polirezistentă - rezistență la două sau mai multe medicamente antituberculoase de linia întâi (cu excepția Isoniazidei și Rifampicinum* în combinație).

Tuberculoza cu rezistență la Rifampicinum* - rezistență la Rifampicinum* determinată prin metodele fenotipice sau genotipice cu sau fără rezistență la alte medicamente antituberculoase. Include orice tip de rezistență la Rifampicinum*: mono-, poli-, MDR sau XDR TB.

Tuberculoza multidrogrezistentă - rezistență la Isoniazidă și Rifampicinum* în combinație însoțită sau nu de rezistență la alte medicamente.

Tuberculoza cu drogrezistentă extinsă - rezistență la oricare dintre fluorochinolone și la cel puțin unul dintre preparatele injectabile de linia a doua, utilizate în tratamentul tuberculozei (Capreomycinum*, Kanamycinum*, Amikacinum), adițională la tuberculoza multidrogrezistentă.

Vaccin BCG viu, atenuat (Bacili Calmette - Guerin) – vaccin activ cu bacili atenuați de *Mycobacterium bovis*.

A.9. Informația epidemiologică.

Republica Moldova se regăsește printre cele 18 țări din regiunea Europeană a OMS cu prioritate înaltă în controlul tuberculozei. În plan național tuberculoza rămâne una dintre problemele prioritare de sănătate publică, țara aflându-se printre 30 țări ale lumii cu povară înaltă a tuberculozei multidrogrezistente.

Directivele orientate spre reducerea poverii prin tuberculoză în Republica Moldova sunt stabilite în cadrul Programului Național de Control al Tuberculozei (PNCT) pentru anii 2016 – 2020 (Hotărârea Guvernului nr.1160 din 20 octombrie 2016) elaborat în conformitate cu prevederile Legii ocrotirii sănătății nr. 411-XIII din 28 martie 1995, Legii nr. 10-XVI din 3 februarie 2009 privind supravegherea de stat a sănătății publice, Legii nr.153-XVI din 4 iulie 2008 cu privire la controlul și profilaxia tuberculozei, Legii nr.166 din 11 iulie 2012 pentru aprobarea Strategiei naționale de dezvoltare „Moldova 2020”, Legii nr. 112 din 2 iulie 2014 pentru ratificarea Acordului de Asociere între Republica Moldova, pe de o parte, și Uniunea Europeană și Comunitatea Europeană a Energiei Atomice și statele membre ale acestora, pe de altă parte, Hotărârii Guvernului nr.886 din 6 august 2007 cu privire la aprobarea Politicii Naționale de Sănătate, Hotărârii Guvernului nr. 1032 din 20 decembrie 2013 cu privire la aprobarea Strategiei naționale de sănătate publică pentru anii 2014-2020, Strategiei Organizației Mondiale a Sănătății „End TB” pentru anii 2015-2035, precum și cu prevederile altor documente naționale și internaționale în domeniu.

În urma activităților întreprinse pe parcursul ultimelor ani se constată o tendință de stabilizare constantă a situației epidemiologice prin tuberculoză. Datele statistice ale ultimilor ani demonstrează o ameliorare a indicatorilor epidemiologici, ca rezultatul asigurării serviciilor de îngrijiri în TB (prevenire, depistare, tratament) centrate pe necesitățile oamenilor:

- Incidența globală privind tuberculoza în anul 2018 a constituit 75.1 la 100 mii populație (3022 cazuri), în anul 2017 – 83.3 (3352 cazuri), în anul 2016 – 88.5 (3569 cazuri). Se atestă o micșorare cu 15% pe parcursul anilor 2016 - 2018. Din numărul bolnavilor înregistrați, cazuri noi de tuberculoză în anul 2018 au fost 2454 cu o incidență de 61 la 100 mii populație, comparativ cu anul 2017 – 2681 cazuri sau 66.6 la 100 mii populație. În anul 2016 au fost înregistrate 2843 cazuri noi de TB sau 70.5 la 100 mii populație. Se atestă o micșorare cu 13.5% pe parcursul anilor 2016 - 2018.
- Incidența globală la copii privind tuberculoza în anul 2018 a constituit 15.9 la 100 mii populație (122 cazuri), în anul 2017 – 21.3 (164 cazuri), în anul 2016 – 18.5 (143 cazuri). Se atestă o micșorare cu 14.1% pe parcursul anilor 2016 - 2018.
- Din numărul bolnavilor înregistrați, cazuri noi de tuberculoză la copii în anul 2018 au fost 119 cu o incidență de 15.5 la 100 mii populație, comparativ cu anul 2017 – 156 cazuri sau 20.3 la 100 mii populație. În anul 2016 au fost înregistrate 139 cazuri noi de TB sau 18 la 100 mii populație. Se atestă o micșorare cu 13.9% pe parcursul anilor 2016 - 2018.
- Incidența recidivelor la copii în anul 2018 s-a micșorat cu 20% (3 cazuri sau 0.4 la 100 mii populație) față de anul 2016 (4 cazuri 0.5 la 100 mii populație).
- Mortalitatea prin TB pentru anul 2018 a constituit 7.6 la 100 mii populație (304 cazuri), comparativ cu 2017 – 7.9 (320 cazuri) și 2016 – 9.1 (372 cazuri). S-a redus cu 16.5% față de anul 2016.
- Rata de succes a tratamentului pentru cohorta anului 2017 TB sensibilă este de 82.2% (903 din 1099 cazuri), comparativ cu cohorta precedentă 2016 – 82.5% (991 din 1202 cazuri noi de TB sensibilă pulmonară, bacteriologic confirmați) și cohorta 2015 – 82.2% (1032 din 1255 cazuri).
- Crește rata de succes a tratamentului la pacienți cu tuberculoza multidrogrezistentă. Rata succesului tratamentului TB MDR cazuri noi pentru cohorta 2016 - 68.6% (302 din 440 cazuri). Pentru cohorta TB MDR 2015 – 66.7% (269 din 403 cazuri) și pentru cohorta TB MDR 2014 – 64.1% (259 din 404 cazuri noi TB MDR).

- Provocare, pentru un control eficient al tuberculozei este asocierea tuberculozei cu infecția HIV. Totuși ponderea co-infecției TB/HIV printre cazurile noi și recidive TB în anul 2018 este stabilă: 8.2% (248 cazuri), în comparație cu 2017 – 8.4% (281 cazuri) și 2016 – 8.5% (301 cazuri).

În Republica Moldova marea majoritate a populației este infectată cu *M.tuberculosis*. Incidenta globală, estimată de OMS pentru RM în anul 2018 este de 86.0 la 100 000 populație, iar decalajul de 10.0 % între incidența estimată și cea înregistrată (75.1 la 100 000 populație), invocă faptul ca un număr de bolnavi cu tuberculoza activă, rămân în continuare nedepistați. Depistarea tardivă a bolnavilor cu tuberculoza se confirmă prin ponderea de 33% a bolnavilor cu distrucție a țesutului pulmonar. Toate cele menționate mai sus mențin rezervorul de infecție TB în societate.

B. PARTEA GENERALĂ

B.1. Nivelul de asistență medicală primară		
Descriere (măsurile)	Motivele (reper)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Profilaxie		
1.1. Profilaxia nespecifică (de igienă personală și în societate) C.2.2; C.2.2.1; C.2.2.3 Anexele 6; 25; 27	Prevenirea infectării cu MBT a copiilor sănătoși. Prevenirea evoluției spre boala TB a copiilor deja infectați cu MBT. Reducerea semnificativă a probabilității dezvoltării tuberculozei [2, 9, 10, 15, 44, 47]. Limitarea contactului persoanelor bolnave de TB activă (îndeosebi eliminarii de bacili) cu copiii sănătoși, acasă și în instituțiile de învățământ.	Obligatoriu: • Supravegherea copiilor care necesită vigilență sporită privind tuberculoza și, la necesitate, examinarea lor (casetele 14-17). • Supravegherea copiilor cu risc sporit de îmbolnăvire de tuberculoză și examinarea lor (casete 4). • Identificarea tuturor contactilor și direcționarea acestora pentru investigare în vederea excluderii TB. • Supravegherea contactilor cu bolnavul de TB (casete 4). • Lucrul în focarele de tuberculoză (casetele 9-10; tabelul 4). • Colaborarea cu rețeaua lucrătorilor sociali pentru asigurarea cu serviciu a păturilor vulnerabile. • Respectarea controlului infecției TB (casetele 9-11). Se recomandă: • Împlicarea comunității și a autorităților publice locale în activități de informare a populației despre tuberculoză (casetele 12). • Promovarea alimentației raționale și a modului sănătos de viață, recomandări privind ameliorarea condițiilor de trai. • Consilierea privind: reducerea consumului abuziv de alcool, consumului de tutun și droguri. • Implicarea membrilor societății (membrii familiei, vecini, reprezentanți ai cultelor, lucrători sociali și ai primăriilor, ONG-urilor locale etc.) în măsurile de prevenire a TB. • Tratatamentul maladiilor cronice concomitente.
1.2. Profilaxia specifică C.2.2; C.2.2.2.1; C.2.2.2.2; Anexele 4; 5	Vaccinarea BCG* reduce riscul apariției TB sau dezvoltării formelor grave de TB și complicațiilor ei [3, 8, 47].	• Vaccinarea profilactică se efectuează conform prevederilor calendarului de vaccinare, începând cu ziua a doua după naștere (casete 5; tabelul 1).

	Protejează organismul împotriva transformării infecției în boală.	• Profilaxia medicamentoasă (casetele 6-8; tabelele 2; 3).
2. Depistare		
2.1. Depistarea activă (screening-ul sistematic) C.1.1; C.1.2; C.2.3; C.2.4 Anexele 1; 2; 24; 26	Permite depistarea precoce [8, 13, 17, 24, 29, 30, 34, 35, 36].	Obligatoriu: • Formarea grupelor de copii și adolescenți care necesită vigilență sporită privind tuberculoza. • Copiii care necesită vigilență sporită privind tuberculoza vor fi supuși anual evaluărilor clinice privind prezența simptomelor sugestive pentru tuberculoză (casetele 14; 15). • Formarea grupelor cu risc sporit de îmbolnăvire de tuberculoză (casetele 14; 15; tabelul 19). • Examinarea copiilor și adolescenților din grupele cu risc sporit de îmbolnăvire de tuberculoză (casetele 15-16; tabelul 6). • Anamneza (casetele 16; 17). • Examenul obiectiv (caseta 18). • IDR la copiii și adolescenții din grupurile cu risc sporit de îmbolnăvire de tuberculoză (tabelele 6-7). • Examenul radiologic OCT și/sau al altor organe și sisteme (tabelul 10). • Referirea pentru consultație la medicul specialist FP. Se recomandă: • Implicarea în activități de depistare a tuberculozei a comunității (lucrători sociali, autoritatea publică locală etc.).
2.2. Depistarea pasivă (screening-ul simptomaticelor) C.1.1; C.1.2; C.2.3 Anexa 3	Examinarea copiilor și adolescenților suspecti la TB contribuie la depistarea precoce și la reducerea numărului de cazuri cu forme extinse.	Obligatoriu: • Identificarea copiilor și adolescenților simptomatici în momentul adresării la lucrătorul medical. • Depistarea copiilor și adolescenților suspecti la TB din rândul simptomaticilor. • Anamneza (casetele 17; 19). • Examenul obiectiv (casetele 18; 21). • Examinarea paraclinică (tabelul 10). • Hemoleucograma. • Examenul radiologic OCT (tabelele 10-11). • Consilierea și testarea la marcherii HIV (Anexa 3). • Examenul materialului biologic la MBT.

		- Referirea pentru consultație la medicul specialist FP. - Respectarea controlului infecției TB.
3. Tratatament		
3.1.Tratatamentul antituberculos medicamentos C.2.5; C.3 Anexele 9-13; 19; 20	Tratatamentul antituberculos medicamentos se indică cu scopul de a: - preveni transmiterea TB altor persoane; - vindeca pacientul cu restabilirea calității vieții; - preveni dezvoltarea și răspândirea rezistenței medicamentoase; - preveni complicațiile; - preveni decesele cauzate de progresearea tuberculozei; - preveni dezvoltarea recidivelor.	Obligatoriu: - Respectarea schemei și a regimului de tratament indicat de către FP (caseta 22-31; tabelele 16; 17). - Supravegherea tratamentului antituberculos (casetele 32; 33). - Administrarea tratamentului antituberculos sub observare directă, cu respectarea strictă a indicațiilor FP-ului. - Completarea formularului cu indicarea zilnică a medicamentelor administrate (caseta 70). - Depistarea, monitorizarea reacțiilor adverse și raportarea acestora către secția de „Autorizare medicamente, evaluare clinică și farmacovigilență” AMDM și FP-ului. - Depistarea și raportarea FP-ului a cazurilor de întrerupere a tratamentului și consilierea pacientului în vederea reînțoarcerii imediate în tratament. - Respectarea controlului infecției TB. - Completarea documentației medicale (caseta 73). Se recomandă: - Tratatament patogenetic și simptomatic.
3.2.Tratatamentul nemedicamentos	Asigurarea aderenței și complianței la tratament.	Se recomandă: - Excluderea sau reducerea intensității factorilor de risc. - Consilierea și instruirea pacientului TB prin programe educaționale (casetele 67-69). - Motivarea pacientului cu TB (acordarea stimulentei, a suportului social etc.), (caseta 70). - Consilierea psihologică (caseta 70). - Implicarea comunității (lucrători sociali, autoritatea publică locală etc.) în scopul asigurării aderenței la tratament (casetele 66-68).

B.2. Nivelul de asistență medicală specializată de ambulator (ftiziopneumolog)		
Descriere	Motivele	Pașii
I	II	III
1. Diagnostic		
1.1. Confirmarea diagnosticului de TB C. 1.1; C. 1.2; C. 2.4 Anexele 24; 26	• Consultația ftiziopneumologului este indicată pentru stabilirea (confirmarea) diagnosticului. • Diagnosticul de tuberculoză este confirmat de către medicul specialist ftiziopneumolog.	Obligatoriu: • Anamneza (caseta 17). • Examenul fizic (caseta 18). • Examenul paraclinic (tabelul 10). • Examenul radiologic (tabelele 10-11). • Examenul microbiologic al sputei sau/și altor materiale patologice (urina, lichidul pleural) cu aprecierea TSM. • Consilierea și testarea la markerii HIV (casetele 47-50), în caz că nu a fost efectuată la nivelul întâi. • Respectarea controlului infecției TB. • Completarea documentației medicale (caseta 73). Se recomandă: • Investigarea coprologică și serologică la helmintiaze. • FBSD. • HRCT. • TS; • Ultrasonografia. • Rezonanța magnetică. • Examinarea histologică.
2. Tratament		
2.1. Tratamentul antituberculos medicamentos C.2.5; Anexele 7-20; 22; 23	Tratamentul anti-TB medicamentos se indică cu scopul de a: • preveni transmiterea tuberculozei altor persoane; • vindeca pacientul cu restabilirea calității vieții; • preveni dezvoltarea și răspândirea rezistenței medicamentoase; • preveni complicațiile; • preveni decesele cauzate de TB; • preveni dezvoltarea recidivelor.	Obligatoriu: • Determinarea nivelului de acordare a asistenței medicale în baza criteriilor de spitalizare (tabelul 16). • Prescrierea schemei și a regimului de tratament pentru tuberculoză (caseta 25-28; tabelele 15; 16). • Supravegherea tratamentului antituberculos (caseta 32). • Administrarea tratamentului antituberculos sub observare directă. • Monitorizarea administrării medicamentelor în conformitate cu regimul de tratament indicat (caseta 34; tabelul 18). • Monitorizarea clinică, microbiologică și radiologică a tratamentului (tabelele 18; 19).

		• Depistarea, monitorizarea reacțiilor adverse și raportarea acestora către secția de „Autorizare medicamente, evaluare clinică și farmacovigilență” AMDM și a serviciului FP. • Ajustarea tratamentului ambulator efectuat la supravegherea MF; • Analiza biochimică a sângelui; • Consultul medicului infecționist în cazuri de co-infecție TB/HIV pentru inițierea și/sau monitorizarea TARV, profilaxia și tratamentul altor infecții oportuniste în caz de necesitate. • Completarea documentației medicale (caseta 73).
2.2.Tratamentul nemedicamentos Anexa 25; 27	Asigurarea aderenței și complianței la tratament.	Obligativ: • Elaborarea și implementarea mecanismelor de conlucrare cu AMP. Se recomandă: • Excluderea sau reducerea intensității factorilor de risc. • Consilierea și instruirea pacientului TB prin programe educaționale (casetele 11, 12; 70). • Motivarea pacientului cu TB (acordarea stimulentelelor, a suportului social etc.). • Consilierea psihologică (caseta 67). • Implicarea comunității (lucrători sociali, autoritatea publică locală etc.) în scopul asigurării aderenței la tratament.
B.3. Nivelul de asistență medicală spitalicească		
Descriere	Motivele	Pași
I	II	III
1. Spitalizare C.2.4.5	Acordarea asistenței medicale specializate calificate în condiții de staționar.	• Internarea în condiții de staționar în baza criteriilor de spitalizare (tabelul 15). • Reevaluarea referirii la instituția specializată FP pentru spitalizare. • Completarea documentației medicale (caseta 73).
2. Diagnostic		
2.1.Confirmarea diagnosticului de TB C. 1.1; C. 1.2; C. 2.4; C.3 Anexa 25	Diagnosticul de tuberculoză este confirmat de către medicul specialist FP [6, 8, 13, 14, 15, 18, 22, 41, 48].	Obligativ: • Anamneza (caseta 19). • Examenul clinic (casetele 20; 21). • Examenul radiologic (tabelele 10-11).

	Determinarea gradului de severitate, a formei clinice, a fazei procesului tuberculozei etc. Relevarea maladiilor asociate și/sau co-infecțiilor.	• Examenul paraclinic (tabelul 10). • Examenul sputei sau/și altor materiale patologice (urina, lichidul pleural, lichidul cefalorahidian) la MBT. • Aprecierea TSM. • Analiza biochimică a sângelui. • Consilierea și testarea la marcherii HIV (casetele 47-50), în caz că nu a fost efectuată la nivelul întâi și doi (casetele 47-50). • Consultul medicului infecționist în cazuri de co-infecție TB/HIV pentru inițierea și/sau monitorizarea TARV, profilaxia și tratamentul altor infecții oportuniste în caz de necesitate; • Respectarea controlului infecției TB. • Completarea documentației medicale (caseta 73). Se recomandă: • FBSD. • HRCT. • TS; • Ultrasonografia • Rezonanța magnetică • Examinarea histologică.
2. Tratament		
2.1. Tratamentul medicamentos C.2.5 Anexele 7-20; 22; 23	Tratamentul anti-TB medicamentos se indică cu scopul de a: • preveni transmiterea TB altor persoane; • vindeca pacientul cu restabilirea calității vieții; • preveni dezvoltarea și răspândirea rezistenței medicamentoase; • preveni complicațiile; • preveni decesele cauzate de progresarea tuberculozei; • preveni dezvoltarea recidivelor.	Obligatoriu: • Prescrierea schemei și a regimului de tratament pentru tuberculoză. • Supravegherea tratamentului antituberculos. • Administrarea tratamentului antituberculos sub observare directă. • Monitorizarea administrării medicamentelor în conformitate cu regimul de tratament indicat (tabele 14; 15; 19; casetele 29, 37, 42). • Monitorizarea clinică, microbiologică și radiologică a tratamentului (tabelele 18; 19; caseta 33). • Depistarea, monitorizarea reacțiilor adverse și raportarea acestora către secția de „Autorizare medicamente, evaluare clinică și farmacovigilență” AMDM și a serviciului FP (caseta 29; tabelele 22-23). • Evaluarea zilnică a dinamicii semnelor și simptomelor tuberculozei, masei corporale. • Analiza biochimică a sângelui.

		• În cazul stabilirii rezistenței la preparatele anti-TB, cazul va fi evaluat cu ajustarea schemei de tratament conform spectrului de rezistență. • Respectarea controlului infecției TB. • Completarea documentației medicale (casetă 73). Se recomandă: • Preparate hepatoprotectoare. • Vitaminoterapie. • Tratamentul reacțiilor adverse.
2.2.Tratamentul nemedicamentos	Asigurarea aderenței și a complianței la tratament.	Se recomandă: • Consilierea și instruirea pacientului TB prin programe educaționale (casetele 68; 69). • Consilierea psihologică.
Externarea C.2.4.5	Continuarea tratamentului antituberculos în condiții de ambulator [8, 13, 15, 46, 49].	Obligatoriu: • Determinarea necesității externării în baza criteriilor de externare (tabelul 15). • Efectuarea examenului clinic. • Examenul radiologic OCT sau/și al altor organe și sisteme (în cazul TB EP) (tabelul 20). • Analiza sputei și/sau a altor materiale patologice la MBT (tabelele 18; 19). • Examen paraclinic. • Analiza biochimică a sângelui. • Îndeplinirea extrasului cu indicarea: - diagnosticului precizat desfășurat; - rezultatelor investigațiilor efectuate; - recomandărilor explicite pentru pacient; - recomandărilor pentru medicul infecționist în cazul coinfecției HIV/TB; - recomandărilor pentru medicul ftiziopneumolog. • Informarea pacientului despre rezultatele investigațiilor efectuate, despre importanța și volumul tratamentului ulterior.

C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ

C.1.1. Algoritmul de diagnostic al TB

Factori de risc [1, 3, 4, 6, 8, 10, 13, 16, 17, 18, 20, 21, 22, 30, 35, 44]

Factorii de risc TB se împart în două categorii mari:

- Factorii de risc crescut de infectare cu MBT;
- Factorii de risc crescut de progresare a infecției tuberculoase latente spre boala TB.

Factorii de risc crescut de infectare cu MBT includ:

- Contactele intradomiciliare și apropiate cunoscute cu o persoană cu TB activă.
- Persoanele aflate în instituțiile cu risc sporit de infectare cu TB, cum ar fi: spitalele specializate TB, aziluri, centre de găzduire temporară, adăposturi de noapte pentru persoane fără de locuință, facilități corecționale, sau facilități rezidențiale pentru pacienții cu infecția HIV/SIDA.

Factorii de risc crescut de progresare a infecției tuberculoase latente spre boala TB:

- Imunodeficiență de diferite etiologii, inclusiv cea provocată de infecția HIV.
- Vârsta până la 5 ani.
- Infectarea recentă cu *M. tuberculosis* (în ultimii 2 ani).
- Antecedente de TB activă netratată sau tratată necorespunzător, inclusiv, modificări fibroase pe radiografia toracică, coerente cu boala TB anterioară.
- Tratamentul cu medicamente imunosupresoare, cum ar fi: inhibitori ai factorului de necroză tumorală alfa (TNF- α), corticosteroizi sistemici echivalenți cu/mai mare de 15 mg de Prednisolonum pe zi sau terapia medicamentoasă imunosupresivă după transplant de organe.
- Maladiile cu impact imunosupresiv.
- Masa corporală mai mică de 90% din masa corporală normală.
- Abuz de alcool și/sau utilizarea drogurilor.
- Factorii sociali.

INDICATORI CLINICI

TB P

- Tusea cel puțin 2-3 săptămâni.
- Dispneea progresivă.
- Expectoratia sputei.
- Hemoptizie, hemoragie pulmonară.
- Inapetență.
- Transpirații nocturne.
- Febră.
- Scădere ponderală.

TB EP

- Scădere ponderală.
- Febră.
- Transpirații nocturne.
- Alte simptome ce depind de organul afectat.

În cazul suspiecției TB EP pacientul necesită consultul medicului specialist respectiv.

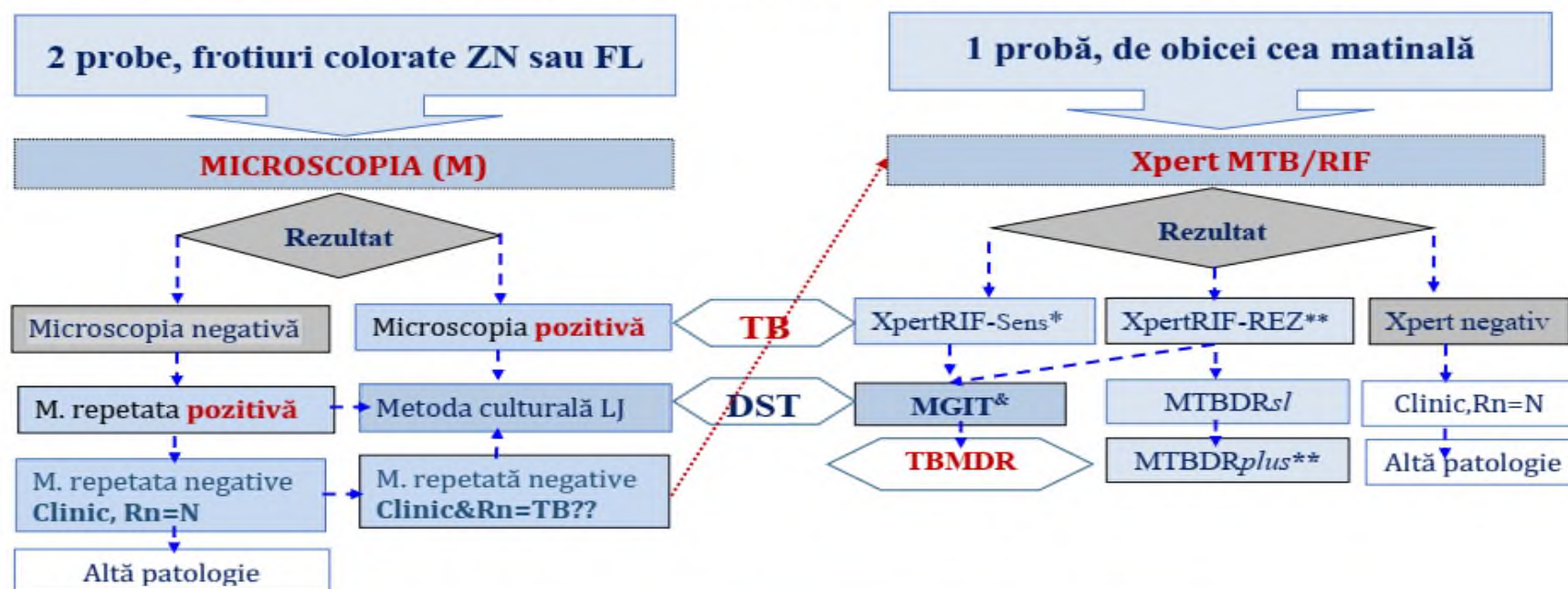
Criteriile diagnostice și investigații:
• Examenul obiectiv. • Hemoleucograma. • Consilierea și testarea la marcherii HIV. • În cazul suspiecției TB P: examenul sputei la MBT (XpertMTB/RIF, microscopia; metoda culturală). • Examen radiologic OCT sau/și al altor organe (în cazul TB EP). • În cazul statutului HIV pozitiv anterior cunoscut - metode rapide de diagnostic al TB.
Investigații clinice suplimentare:
Tuberculoza pulmonară: • FBSD. • IDR la copii 0-18 ani. • TS; HRCT OCT. Tuberculoza extrapulmonară: • USG: OA, rinichilor, OBM. • Investigația lichidelor biologice: lichidul cefalorahidian, lichidul pleural în cazul suspiecției meningitei, pleureziei TB prin metode molecular genetice. • TS și HRCT organelor interne, coloanei vertebrale, articulațiilor (în cazul TB EP). • Ultrasonografia, rezonanța magnetică.



Diagnostic diferențial
În TB P - cu: • pneumonie; • cancer pulmonar; • maladii pulmonare supurative (abces pulmonar, gangrena pulmonară); • bronșiectazii; procese pulmonare diseminate; pneumopatiile interstițiale difuze. În cazul suspiecției TB EP – cu: • pleurezie nespecifică; • maladii nespecifice ale sistemului locomotor; • maladii nespecifice ale tractului digestiv; • maladii nespecifice ale sistemului genito-urinar; • maladii nespecifice ale țesutului cutanat; • maladii nespecifice ale ochilor.

C.1.2. Algoritmul examinării microbiologice cu scop de diagnostic al pacienților cu simptome clinice caracteristice tuberculozei

EXAMINAREA PERSOANELOR CU SIMPTOME SUGESTIVE PENTRU TUBERCULOZA



*Rezultatele Xpert+, RIF-Sens se vor testa adăugător prin Hain și/sau MGIT pentru aprecierea rezistenței către INH (doar în cazurile dubioase: contact MDR, proces avansat etc)

**În cazurile când rezultatul Xpert RIF-REZ necesită argumente suplimentare pentru a stabili TBMDR, se va efectua adăugător MTBDRplus (Hain) din sputa, pentru a confirma REZ la INH.

C.1.2.1. Interpretarea algoritmului examinării microbiologice cu scop de diagnostic al pacienților cu simptome clinice caracteristice tuberculozei [3, 7, 8, 42, 43, 48, 50].

Actualmente încă nu există o metodă unanim acceptată și sigură pentru diagnosticul de laborator al TB și, de cele mai multe ori, se cere aplicarea mai multor metode, atât pentru detecție și confirmare, cât și pentru monitorizarea tratamentului antituberculos.
Persoanele cu simptome clinice și/sau radiologice caracteristice tuberculozei vor fi identificate de către structurile medico-sanitare primare din unitățile administrativ-teritoriale respective și vor fi direcționate către cabinetul de ftiziopneumologie din raionul/municipiul respectiv pentru un consult desfășurat final, cu indicarea investigațiilor clinice, paraclinice și de laborator respective. Pentru examinarea acestor pacienți se va indica examenul microscopic și metoda molecular-genetică Xpert MTB/RIF. Aceste investigații se vor efectua în Centrele Microscopice teritoriale sau departamentale.
De la toți pacienții cu simptome clinice caracteristice tuberculozei se vor recolta cel puțin 2 probe de spută pentru examinare microbiologică cu scop de diagnostic.
Prin metoda microscopică se vor examina ambele probe, prin Xpert doar una, preferabil cea matinală.
Pentru confirmarea etiologică a cazului de tuberculoză, toți pacienții cazuri noi și recidive, înainte de inițierea tratamentului specific, vor colecta probe pentru izolarea M.tb pe medii de cultură (LJ, MGIT) conform algoritmului. Probele vor fi transportate către Laboratoarele de Referință din zona de deservire.
În cazul unui rezultat Xpert pozitiv, RIF=REZ (rezistent la Rifampicinum*)– se va stabili diagnosticul de TB MDR. În cazurile când rezultatul Xpert pozitiv, RIF=REZ necesită argumente suplimentare pentru a stabili TB MDR, se va efectua metoda culturală (MGIT) și moleculară (MTBDR _{plus}) din spută, pentru a confirma rezistența la Isoniazidum.
Toate cazurile confirmate prin Xpert TB MDR se vor examina ulterior prin metoda MGIT și MTBDR _{sl} cu testarea sensibilității la preparatele antituberculoase de linia 2.
Pentru pacienții cu risc sporit de îmbolnăvire TB MDR, dar cu rezultatele Xpert pozitiv, RIF=Sensibil – se vor testa adăugător prin metoda moleculară Hain (MTBDR _{plus}) și/sau MGIT pentru testarea rezistenței către Isoniazidum (preferabil din aceeași proba).
Pentru pacienții simptomatici cu rezultate negative la ambele metode, care sunt cu risc sporit de îmbolnăvire TB MDR și la care simptomele clinice și/sau radiologice persistă, se va utiliza metoda culturală (MGIT).
Pacienții care sunt în imposibilitate de a expectora sputa se va examina suc gastric pentru identificarea M tuberculosis.

C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificarea tuberculozei.

C.2.1.1 Clasificarea clinică a tuberculozei [5, 26].

Tuberculoza pulmonară	
A 15.7; A16.7	Complexul primar
A 19.0	Tuberculoza pulmonară diseminată (miliară)
A 15.0.1.2.3; A 16.0.1.2	Tuberculoza pulmonară nodulară
A 15.0.1.2.3; A 16.0.1.2	Tuberculoza pulmonară infiltrativă
A 15.0.1.2.3; A 16.0.1.2	Tuberculoza pulmonară fibro-cavitară
A 15.5; A 16.4	Tuberculoza laringelui, traheii și bronhiilor
Tuberculoza extrapulmonară	
A 15.6; A16.5	Pleurezia tuberculoasă (empiemul)
A 15.4; A16.3	Tuberculoza ganglionilor limfatici intratoracici
A 15.8; A16.8	Alte forme de tuberculoză a căilor respiratorii
A 17.0.1.8.9	Tuberculoza sistemului nervos
A 19.1	Tuberculoza generalizată (poliserozita, miliară cu localizări multiple)
A 18.0	Tuberculoza oaselor și a articulațiilor
A 18.1	Tuberculoza aparatului uro-genital
A 18.2	Adenopatia tuberculoasă periferică
A 18.3	Tuberculoza peritoneului, intestinului, ganglionilor limfatici mezenterici
A 18.4	Tuberculoza pielii și a țesutului celular subcutanat
A 18.5	Tuberculoza ochiului
A 18.6	Tuberculoza urechii
A 18.7	Tuberculoza suprarenalelor
A 18.8	Tuberculoza altor organe precizate
Sechele de tuberculoză	
B 90.0	Sechele de tuberculoză a sistemului nervos
B 90.1	Sechele de tuberculoză uro-genitală
B 90.2	Sechele de tuberculoză a oaselor și a articulațiilor
B 90.8	Sechele de tuberculoză a altor organe precizate
B 90.9	Sechele de tuberculoză a aparatului respirator
Fără alte indicații sau cu indicații: pneumofibroză, schimbări buloase, calcificări în plămâni și ganglionii limfatici, aderențe pleurale, fibrotorax, bronșiectazia, stare după intervenții chirurgicale la plămâni.	

C.2.1.2. Caracteristica procesului de tuberculoză.

Confirmat prin:	• metoda molecular-genetică (Xpert MTB/Rif etc.); • microscopia sputei; • metoda culturală (însămânțare); • metoda histologică; • metoda clinico-radiologică.
Localizarea și extinderea:	• în plămâni: - limitată (1, 2 segmente); - extinsă (3 și mai multe segmente). • în alte organe, în funcție de denumirea organului.

Faza:	• evolutivă (infiltrație, destrucție, diseminare); • regresivă (resorbție, indurație); • staționară (fără dinamică radiologică); • stabilizare.
Complicații:	• hemoptizie; • pneumotorax spontan; • insuficiență pulmonară; • cord pulmonar; • atelectazie; • amiloidoză; • insuficiența organelor afectate; • fistule etc.

C.2.1.3. Caracteristicile după tipul de înregistrare a cazului de tuberculoză.

Caz nou	Pacientul care nu a luat niciodată tratament cu medicamente antituberculoase în asociere pe o perioadă mai mare de o lună.
Recidivă	Pacientul care a urmat anterior tratament antituberculos și a finalizat tratamentul recent cu rezultatul „vindecat” sau „tratament încheiat”, actualmente fiind diagnosticat cu un nou episod de tuberculoză evolutivă.
Retratament după eșec	Pacientul care reîncepe tratamentul antituberculos după ce a fost evaluat „eșec” la tratamentul recent.
Retratament după ce a fost pierdut din supraveghere	Pacientul care reîncepe tratamentul antituberculos după ce a fost evaluat „pierdut din supraveghere” la tratamentul recent.
Altele	Se vor include pacienții care au inițiat tratamentul peste hotare și au venit să-l continue în Republica Moldova (documentat).

C.2.1.4. Definirea cazului de TB în funcție de depistare

I. Cazurile de TB pulmonară	
Caz de tuberculoză depistat precoce	<u>Caz TB cu forma clinică:</u> ✓ Complex tuberculos primar fără complicații; ✓ Tuberculoză nodulară fără complicații și fără distrucție; ✓ Tuberculoză infiltrativă fără complicații și fără distrucție.
Caz de TB depistat întârziat	<u>Caz TB cu forma clinică:</u> ✓ Complex tuberculos primar cu complicații (diseminare, meningită, pleurezie, caverna primară, pneumonie cazeoasă); ✓ Tuberculoză nodulară, infiltrativă, diseminată, cu prezența distrucției pulmonare.
Caz de TB depistat tardiv	<u>Caz TB cu forma clinică:</u> ✓ Tuberculoză fibrocavitară; ✓ Tuberculoză diseminată cu caverne constituite; ✓ Forme de tuberculoză cu evoluție acută (pneumonia cazeoasă, tuberculoza miliară, meningita).
Caz de TB depistat post-mortem	Bolnavii decedați de TB, cu diagnosticul de TB stabilit post-mortem.
II. Cazurile de tuberculoză extrapulmonară	

Caz de TB depistat precoce	Caz TB cu forma clinică: ✓ TB ganglionilor limfatici intratoracici, fără complicații; ✓ Pleurezie tuberculoasă; ✓ Cazuri TB fără modificări funcționale sau morfologice exprimate ale organului afectat.
Caz de TB depistat întârziat	Caz TB cu forma clinică: ✓ TB ganglionilor limfatici intratoracici, cu complicații (desiminare, meningită, pleurezie, caverna ganglionară, atelectazie); ✓ Pleurezie TB închistată; ✓ Cazuri TB cu modificări funcționale sau/și morfologice exprimate ale organului afectat.
Caz de TB depistat tardiv	Caz TB cu forma clinică: ✓ Empiem pleural TB; ✓ Cazuri TB cu modificări morfologice severe, ireversibile, ale organului afectat.
Caz de TB depistat post-mortem	Bolnavii decedați de TB, cu diagnosticul de TB stabilit post-mortem.

C.2.1.5 Caracteristicile după tipul de rezistență la medicamentele antituberculoase.

Caz TB cu monorezistență	Cazul cu tuberculoză care, drept urmare a TSM, are rezistență la un singur medicament antituberculos de linia I.
Caz de TB cu polirezistență	Cazul cu tuberculoză care, drept urmare a TSM, are rezistență la două sau la mai multe medicamente antituberculoase de linia I (cu excepția Isoniazidei și Rifampicinum* în combinație).
Caz de TB cu multidrogrezistență (MDR TB)	Cazul cu tuberculoză care, drept urmare a TSM, are rezistență la Isoniazidă și Rifampicinum* în combinație cu sau fără rezistență la alte medicamente.
Caz de TB cu rezistență extinsă (XDR TB)	Cazul cu MDR TB care, drept urmare a TSM, are adițional rezistență la oricare dintre fluorochinolone și la cel puțin unul dintre preparatele injectabile de linia a doua utilizate în tratamentul tuberculozei (Capreomycinum*, Kanamycinum*, Amikacinum).
Caz de TB cu rezistență la Rifampicinum (RR)	Cazul cu tuberculoză care are rezistență la Rifampicinum*, confirmată prin metodele fenotipice sau genotipice, cu /sau fără rezistență la alte medicamente antituberculoase.

C.2.1.6 Caracteristicile după tipul de înregistrare a cazului care inițiază tratamentul pentru MDR TB.

Caz nou	Pacientul care nu a urmat niciodată tratament cu medicamente antituberculoase în asociere pe o perioadă mai mare de o lună.
Recidivă	Pacientul care a primit anterior tratament antituberculos și a finalizat tratamentul recent cu rezultatul „vindecat” sau „tratament încheiat” actualmente, fiind diagnosticat cu un nou episod de tuberculoză evolutivă.
Retratament după eșec din caz nou	Pacientul care reîncepe tratamentul antituberculos după ce a fost evaluat „eșec” la primul tratament cu medicamente antituberculoase de linia întâi.
Retratament după eșec din retratament	Pacientul care reîncepe tratamentul antituberculos după ce a fost evaluat „eșec” pentru retratamentul recent.

Retratament după ce a fost pierdut din supraveghere	Pacientul care reîncepe tratamentul antituberculos după ce a fost evaluat „pierdut din supraveghere” la tratamentul recent.
Altele	Se vor include pacienții care au inițiat tratamentul peste hotare și au venit să-l continue în Republica Moldova (documentat).

C.2.2. Profilaxia tuberculozei.

Caseta 1. Direcțiile profilaxiei TB [2, 3, 6, 8, 10, 12, 15, 17, 30, 34, 35, 36, 44, 46, 47]:

- Măsurile de prevenire și de combatere a TB se aplică în complex, pentru întreruperea lanțului transmiterii infecției de la bolnavii cu forme contagioase de TB la populația sănătoasă.
- Sursele de infecție sunt supuse tratamentului cât mai precoce, care capătă astfel și un accentuat caracter preventiv prin neutralizarea acestora.
- Prevenirea formelor avansate de TB la copii (meningita TB, tuberculoza miliară) se realizează prin vaccinarea BCG* a nou-născuților începând cu ziua a doua de la naștere.
- Pentru persoanele care au contactat infecția și care prezintă un risc crescut de îmbolnăvire prin TB tratamentul preventiv contribuie la protejarea lor.
- Ansamblul măsurilor profilactice include, de asemenea, ventilarea încăperilor, limitarea contactului cu bolnavul TB în spații închise, măsuri de protecție respiratorie personală etc.
- Profilaxia TB se realizează pe câteva căi, care nu se exclud, ci sunt complementare: profilaxia nespecifică (de igienă personală și în societate), profilaxia specifică (vaccinarea și profilaxia medicamentoasă).

C.2.2.1 Profilaxia nespecifică.

C.2.2.1.1 Măsuri profilactice în societate.

Caseta 2. Principiile măsurilor profilactice TB în societate [15, 17, 44, 46]:

- Realizarea măsurilor de reducere a consumului abuziv de alcool, droguri, tutun și a altor deprinderi vicioase.
- Promovarea modului sănătos de viață.
- Colaborarea cu rețeaua lucrătorilor sociali pentru acordarea de servicii păturilor vulnerabile.
- Implicarea membrilor societății (membrii familiei, vecini, reprezentanți ai cultelor, lucrători sociali și ai primăriilor, ONG-uri locale etc.) în măsurile de prevenire a TB.
- Implicarea comunității și a autorităților publice locale în acțiuni de informare a populației.

C.2.2.1.2 Măsuri de igienă personală.

Caseta 3. Obiectivele măsurilor de igienă personală la TB [15, 17, 44, 46]:

- A preveni infectarea cu MBT a persoanelor sănătoase.
- A preveni evoluția infecției TB latente spre boală TB.
- A limita contactul persoanelor bolnave de TB activă (îndeosebi eliminatorii de bacili) cu oamenii sănătoși, acasă și la serviciu, prin realizarea măsurilor profilactice în societate, a măsurilor antiepidemice și curative în focarele de infecție TB.

Caseta 4. Tactica referitoare la contactii cu pacienții de TB.

Contact - orice persoană care a fost expusă cazului index.

Caz index (pacient indice) - caz de tuberculoză nou depistat sau caz de recidivă, la o persoană de orice vârstă, într-o gospodărie anumită sau în alt loc comparabil, în care alte persoane puteau fi expuse MBT. Un caz index este cazul în jurul căruia este centrată examinarea contactilor (dar nu este neapărat cazul- sursă).

Informațiile suplimentare obținute de la pacientul index trebuie să includă o descriere a domiciliului lor și a altor locuri în care s-ar fi putut produce transmiterea infecției TB. Informația esențială pentru a determina riscul potențial reprezentat de cazul index include:

- ✓ rezultatele frotiurilor de spută sau ale altor examinări microbiologice;
- ✓ caracteristicile radiologice ale bolii;
- ✓ gravitatea, tipul și durata simptomelor (în special, tusea);
- ✓ prezența unor factori de risc pentru rezistența la medicamente;
- ✓ cunoscuta sau presupusa infecție HIV;
- ✓ locul în care a avut loc expunerea.

Contactul poate fi:

Contact intradomiciliar - o persoană care a partajat același spațiu de locuit închis cu cazul index timp de o noapte/mai multe nopți sau perioade frecvente/prelungite în timpul zilei, în ultimele 3 luni anterioare inițierii episodului curent de tratament.

Contact apropiat - o persoană care nu este de la domiciliu, dar care a partajat cu cazul index un spațiu închis, cum ar fi un loc de adunare socială, locul de educație, instruire, odihnă, muncă, sau facultate, pentru perioade îndelungate în timpul zilei în ultimele 3 luni anterioare inițierii episodului curent de tratament.

Examinarea contactilor este un proces sistematic, destinat depistării cazurilor TB nediagnosticate anterior în rândul contactilor cazului index.

Identificarea și prioritizarea	Evaluarea clinică
Este un proces sistematic de identificare a contactilor cu risc major de progresare a infecției tuberculoase latente spre boala TB. Include: ✓ interviul cu cazul index pentru a obține numele și vârsta persoanelor contacte; ✓ evaluarea riscului contactilor de a avea (prezența simptomelor sugestive pentru TB) sau a dezvoltă TB. ✓ bolnavul TB - cazul index trebuie interviuat cât de curând posibil, după stabilirea diagnosticului (în decurs de o săptămână).	• Scopul evaluării clinice este de a diagnostica sau de a exclude TB și, în unele situații, de a identifica și, eventual, de a trata infecția tuberculoasă latentă. • Examinarea clinică a persoanelor care au contactat cu pacienți TB: ✓ istoricul complet al persoanei; ✓ examenul clinic; ✓ IDR la copii 0-18 ani; ✓ examenul radiologic OCT; ✓ persoanele identificate cu simptome sugestive pentru TB sunt supuse examinărilor microbiologice (microscopia sputei la BAAR, Xpert MTB/RIF, cultura). • Atunci când cazul index este o persoană care trăiește cu HIV, este recomandată testarea la HIV a tuturor contactilor intradomiciliari sau apropiați. • Contactii care au simptome sugestive pentru TB activă trebuie să fie consiliați și testați la HIV, ca parte a evaluării lor clinice.

Note:

- În localitățile cu prevalența înaltă HIV toți contactii intradomiciliari sau apropiați vor fi consiliați și testați la HIV.
- Persoanele care trăiesc cu HIV, care au contactat cu bolnavi TB și la care, după o evaluare clinică adecvată, s-a exclus TB activă, trebuie tratați pentru infecția tuberculoasă latentă.
- Copiilor contacti cu bolnavii TB, la care, după o evaluare clinică adecvată, s-a exclus TB activă, li se prescrie profilaxie medicamentoasă.

Confidențialitatea și consimțământul.
Păstrarea confidențialității în timpul examinării contactilor este o provocare din cauza relațiilor sociale dintre și în rândul cazurilor index și a contactilor lor. Toate persoanele trebuie tratate cu respect și confidențialitatea trebuie păstrată.
Determinarea perioadei infecțioase.
• 3 luni anterioare inițierii tratamentului. • În cazuri grave - mai mult de 1 an.
Perioada infecțioasă este considerată închisă după următoarele criterii:
• tratament eficient (demonstrat prin rezultatele microscopiei directe) mai mult de 2 săptămâni; • diminuarea simptomelor; • răspuns microbiologic.
Persoanele contacte cu prioritate pentru examinare.
Evaluarea clinică a contactilor intradomiciliari și a contactilor apropiați cu pacienții cu TB activă trebuie să se realizeze în baza riscului de a avea sau de a dezvolta TB activă, sau pentru potențialele consecințe ale bolii, dacă aceasta se va dezvolta. Prioritate se acordă următorilor contacti: ✓ copiilor și adolescenților cu simptome sugestive de TB; ✓ copiilor mai mici de 5 ani; ✓ copiilor și adolescenților cu afecțiuni cunoscute sau suspectate imunodeficitare (în special, cei care traiesc cu HIV); ✓ copiilor și adolescenților din contact cu cazuri index cu TB MDR sau TB XDR (confirmată sau suspectată).
Factorii de risc major de infectare cu <i>M. tuberculosis</i>.
Factorii de risc major de progresare a infecției tuberculoase latente spre boala TB.
Vezi factorii de risc mai sus.

C.2.2.2 Profilaxia specifică.

C.2.2.2.1 Vaccinarea BCG*.

Caseta 5. Evaluarea caracteristicilor generale ale profilaxiei specifice a tuberculozei prin vaccinarea BCG* [8, 17, 46, 47].
Generalități:
Metoda prin imunizarea specifică protejează împotriva transformării infecției în boală. Imunitatea vaccinală: ✓ previne diseminarea hematogenă (bacilemia); ✓ previne metastazele postprimare; ✓ crește rezistența la suprainfecția ulterioară exogenă.
Indicații:
• Obligatoriu toți nou-născuții, începând din a doua zi de la naștere. • În caz că nou-născutul nu a fost vaccinat la maternitate, va fi recuperată administrarea vaccinului de către instituția de medicină primară, prin intermediul medicului de familie până la vârsta de 2 luni, fără testare tuberculinică; după 2 luni de viață – cu testare tuberculinică, fiind vaccinați BCG* cei cu rezultatul negativ al probei tuberculice (papulă până la 4 mm inclusiv), în lipsa altor contraindicații medicale. • Doza de vaccin pentru copii cu vârsta de până la 12 luni este de 0,05 ml, după 12 luni – 0,1 ml. O doză de vaccin este obligatorie și se va aplica copilului până la vârsta de 7 ani. • Recuperarea celor nevaccinați din diferite motive (născuți în străinătate, contraindicații ale vaccinării la naștere) se poate realiza până la vârsta de 7 ani. La copii care au vârsta

de peste 2 luni, recuperarea în vederea vaccinării BCG* va fi efectuată numai cu avizul medicului ftiziopneumolog și după testarea tuberculinică prealabilă. Supravegherea dinamicii procesului post-vaccinal (locul introducerii vaccinului BCG și ganglionii limfatici axilari) se efectuează la 1, 3, 6 și 2 luni, din ziua vaccinării, cu înregistrarea rezultatelor în fișa de ambulatoriu a copilului. Notă. Decizia privind vaccinarea BCG* a copiilor născuți din mame HIV pozitive se va lua în funcție de rezultatul testării la infecția HIV (ADN HIV) în primele 48 ore de la naștere. În cazul rezultatului negativ al testului la infecția HIV (ADN HIV) în primele 48 ore de la naștere și cu condiția că gravida a urmat TARV mai mult de 4 săptămâni până la naștere și ARN HIV la 36 săptămâni a fost mai mic de 40 copii/ml – toți copiii trebuie vaccinați în maternitate. În cazul rezultatului negativ al testului la infecția HIV (ADN HIV) în primele 48 ore de la naștere, dar gravida a urmat TARV mai puțin de 4 săptămâni până la naștere sau n-a urmat deloc, sau ARN HIV la 36 săptămâni a fost mai mare de 40 copii/ml – vaccinarea copilului trebuie să fie amânată până la primirea rezultatului negativ la a doua testare la ADN HIV, la vârsta de 6 săptămâni. În cazul rezultatului pozitiv al testului la infecția HIV (ADN HIV) în primele 48 ore sau la 6 săptămâni, vaccinarea BCG* este contraindicată.	
Criteriile de apreciere a eficacității vaccinării:	
- Cicatricea postvaccinală – 4-8 mm. Copiii cu CPV mai mică de 4 mm fac parte din grupul de risc! - Răspunsul pozitiv la testarea PPD (reacție postvaccinală). - Nivelul de cuprindere vaccinală cu BCG* a copiilor până la vârsta de 1 an trebuie să tindă minimum către 98%.	
Contraindicații medicale pentru imunizarea copiilor cu BCG*:	
- Stările imunodeficitare (imunodeficiențe congenitale, dereglări dobândite ale sistemului imunitar în cazuri de neoplasme, leucemie, tratament de lungă durată cu imunodepresante, radioterapie). - HIV infectați și persoanele cu semne clinice SIDA. - Boli acute, boli cronice în acutizare. - Reacția pozitivă la Tuberculinum* la copii nevaccinați (papulă mai mare de 5 mm). Notă. În afecțiunile perinatale ale SNC (inclusiv paralizie infantilă cerebrală fără convulsii) – vaccinarea se va efectua peste o lună după compensarea sindromului convulsiv și/sau normalizarea indicilor LCR .	
Cauzele de bază în dezvoltarea complicațiilor post-BCG*:	
- Inocularea unei doze de vaccin mai mare decât este prevăzut de instrucțiunea de utilizare. - Injectarea vaccinului într-un loc de inoculare nepermis și mai profund decât intradermal sau nerespectarea tehnicii de administrare a vaccinului. - Reconstituirea vaccinului cu alți solvenți decât cel produs de același producător ca și vaccinul. - Reconstituirea vaccinului cu o cantitate incorectă de solvent. - Păstrarea și mânuirea incorectă a vaccinului, solventului. - Nerespectarea asepticiei la mânuirea și administrarea vaccinului. Ignorarea contraindicațiilor medicale pentru imunizarea BCG*. - Particularități individuale ale organismului la imunizare.	

Tabelul 1. Structura clinică a complicațiilor după vaccinare cu vaccin BCG* viu atenuat.

Categoria	Tipul de complicații
I categorie: leziuni cutanate locale	- Limfadenite - Abces rece

	• Ulcere
II categorie: infecția BCG* persistentă și diseminată fără sfârșit letal	• Lupus eritematos • Osteită/osteomielită • Uveită
III categorie: infecția BCG* diseminată cu afectarea generalizată, cu sfârșit letal	
IV categorie: sindromul post-BCG*	• Eritem nodos • Erupții cutanate • Cicatrice cheloide

C.2.2.2.2. Profilaxia medicamentoasă.[12, 29, 30, 32, 34].

Caseta 6. Clasificarea profilaxiei medicamentoase a TB în funcție de categoria de persoane căreia i se adresează:

Profilaxie primară (chimioprofilaxia) – protecția celor neinfecțați, dar expuși contagiului.

Profilaxie secundară (tratamentul infecției tuberculoase latente sau tratamentul preventiv) – prevenirea evoluției infecției TB latente spre TB activă.

Categoriile de populație care necesită profilaxie medicamentoasă:

- Adolescenții care trăiesc cu HIV și care puțin probabil să aibă tuberculoză activă trebuie să primească tratamentul preventiv ca parte a unui pachet cuprinzător de îngrijire HIV. Tratamentul trebuie acordat acestor persoane indiferent de gradul lor de imunodeficiență, inclusiv celor care urmează TARV și celor tratați anterior cu preparatele antituberculoase, precum și femeilor însărcinate (recomandare puternică, dovezi de înaltă calitate).
- Tratamentul preventiv se poate administra copiilor cu vârsta ≥ 5 ani, adolescenților, care au contacte intradomiciliare cu persoanele cu tuberculoză pulmonară confirmată bacteriologic, la care sa constatat că nu au TB activă printr-o evaluare clinică adecvată sau în conformitate cu ghidurile naționale (recomandare condiționată, dovezi de calitate scăzută).
- Pacienții care inițiază tratament anti-TNF, pacienții care primesc dializă, pacienții care se pregătesc pentru transplant hematologic sau de organ și pacienții cu silicoză trebuie să fie sistematic testați și tratați pentru infecția tuberculoasă latentă (recomandare puternică, dovezi de calitate scăzută - foarte slabă).

Notă:

- ✓ Evaluarea clinică adecvată trebuie să includă evaluarea intensității și a riscului de expunere, riscul pentru dezvoltarea tuberculozei active și / sau constatarea infecției prin testarea infecției tuberculoase latente.
- ✓ Oamenii trebuie testați și tratați pentru infecția tuberculoasă latentă cu respectarea strictă a drepturilor omului și cele mai puternice considerente etice. De exemplu, rezultatele pozitive ale testelor sau tratamentul pentru ITBL nu ar trebui să afecteze statutul de imigrare al unei persoane sau să întârzie posibilitatea de a imigra.

Tabelul 2. Etapele prealabile inițierii tratamentului preventiv [8, 21, 22, 24].

1. De exclus posibilitatea TB active prin:

- ✓ examen clinic;
- ✓ radiologic;
- ✓ microbiologic.

Algoritmi pentru a exclude tuberculoza activă:

- Adolescenții care trăiesc cu HIV trebuie examinați la TB conform unui algoritm clinic. Cei care nu raportează nici un simptom (tuse, febră, pierdere în greutate sau transpirații nocturne)

puțin probabil să aibă TB activă și trebuie să beneficieze de tratament preventiv, indiferent de statul lor de TARV (recomandare puternică, dovezi de calitate moderată). • Radiografia toracică poate fi oferită persoanelor care trăiesc cu HIV și primesc TARV, iar tratamentul preventiv trebuie acordat celor fără schimbări pe clișeu radiologic (recomandare condiționată, dovezi de calitate scăzută). • Adolescenții care trăiesc cu HIV care sunt examinați la tuberculoză conform unui algoritm clinic și care raportează oricare dintre simptomele actuale - tuse, febră, pierdere ponderală sau transpirație nocturnă pot avea TB activă și trebuie evaluați pentru TB și alte boli care provoacă astfel de simptome (recomandare puternică, dovezi de calitate moderată, recomandare actualizată). Notă: Radiografia toracică nu trebuie să fie calificată ca fiind obligatorie pentru inițierea tratamentului preventiv. Testarea infecției tuberculoase latente: • Pentru testarea ITBL se va utiliza de bază testul cutanat cu Tuberculinum*, la necesitate testul de eliberare a interferon-gamma (Interferon gamma releasing assay-IGRA) (recomandare puternică, dovezi de calitate foarte scăzută). Nici testul tuberculinic, nici IGRA nu pot fi utilizate pentru a diagnostica boala TB activă și nici pentru confirmarea diagnosticului la adulții suspecți cu TB activă. • Testarea la ITBL prin testul tuberculinic sau IGRA nu sunt definitive pentru inițierea tratamentului preventiv la persoanele care trăiesc cu HIV sau în contactele intradomiciliare cu copii cu vârsta mai mică de 5 ani (recomandare puternică, dovezi de calitate moderată).	
2. Evaluarea efectelor secundare posibile: recomandările de utilizare ale Isoniazidum (H) sunt bazate pe comparația dintre riscul afectării hepatice și efectul benefic potențial pentru prevenirea TB boală. Se consideră grup cu risc crescut pentru toxicitate hepatică: • utilizarea de durată a altor medicamente (Phenytoinum, Carbamazepinum); • istoric de administrare anterioară de Isoniazidum cu efecte secundare: cefalee, amețeli, greață, afecțiuni cronice hepatice; • neuropatie periferică; • infecția HIV simptomatică. Notă. Pentru aceste persoane se va monitoriza lunar funcția hepatică.	
3. Evaluarea riscului de noncompliance.	

Tabelul 3. Principiile tratamentului preventiv [8, 21, 22, 24].

Opțiuni de tratament pentru infecția TB latentă. • Monoterapia cu Isoniazidum timp de 6 - 9 luni este recomandată pentru tratamentul ITBL la copii și adolescenți (recomandare puternică, dovezi de calitate înaltă). • Rifampicinum* și Isoniazidum zilnic timp de 3 luni pot fi oferite ca o alternativă la 6 luni de monoterapie cu Isoniazidum ca tratament preventiv atât pentru adulți, cât și pentru copii (recomandare condiționată, dovezi de calitate moderată). Notă: regimurile care conțin Rifampicinum* și Rifapentină trebuie prescrise cu precauție persoanelor care trăiesc cu HIV care sunt pe TARV din cauza interacțiunilor medicamentoase potențiale. • Tratamentul preventiv cu Isoniazidum trebuie să fie administrat la adolescenții care trăiesc cu HIV indiferent de gradul de imunosupresie, istoricul tratamentului antituberculos anterior și sarcină (recomandare condiționată, dovezi de calitate scăzută). Notă: Utilizarea testului tuberculinic este încurajată ori de câte ori este posibil, dar nu este o indicație obligatorie pentru a iniția tratamentul preventiv.	
Regimuri de tratament preventiv	Doză pe kg de greutate corporală

Monoterapie cu Isoniazidum (H), zilnic, timp de 6 sau 9 luni	Adulți - 5 mg Copii - 10 mg (interval 7-15 mg) Doza maximă - 300 mg/zi
Isoniazidum plus Rifampicinum* zilnic timp de 3 luni (90 doze)	Adulți: Isoniazidum: 5 mg/kg; 300 mg maxim Rifampicinum*: 10 mg/kg; 600 mg maxim Copii: Isoniazidum: 10–20 mg/kg; 300 mg maxim Rifampicină: 15-20 mg/kg; 600 mg maxim
Isoniazidum plus Rifapentinum săptămânal timp de 3 luni (12 doze)	Adulți și copii cu vârsta peste 12 ani: Isoniazidum: 15 mg/kg rotunjit până la cel mai apropiat 50 sau 100 mg; 900 mg maxim Rifapentinum: 10-14,0 kg = 300 mg 14,1–25,0 kg = 450 mg 25,1-32,0 kg = 600 mg 32,1–49,9 kg = 750 mg ≥50,0 kg = 900 mg maxim Copii cu vârste cuprinse între 2 și 11 ani: Isoniazidum: 25 mg/kg; 900 mg maxim Rifapentinum: vezi mai sus
Notă. Rifampicinum* 4 luni zilnic (120 doze) poate fi luată în considerare în cazuri speciale; adulți 10 mg/kg; copii: 15-20 mg/kg; doza maximă: 600 mg. Selectarea opțiunilor de tratament de către clinicieni trebuie să ia în considerare caracteristicile beneficiarilor care urmează să primească tratament pentru a se asigura că acesta nu este doar inițiat, ci și finalizat.	
Contraindicațiile/Precauțiile tratamentului preventiv cu H vizează	• Tuberculoza activă. • Reacțiile adverse grave la Isoniazidum. • Boala hepatică cronică gravă sau semne clinice de hepatită activă.
Monitorizarea reacțiilor adverse	• Riscul reacțiilor adverse în timpul tratamentului preventiv trebuie să fie redus la minimum; • Persoanele care primesc tratament pentru ITBL trebuie monitorizate în mod de rutină și regulat la vizitele lunare la furnizorii de servicii medicale; • Lucrătorul medical trebuie să explice procesul bolii și motivarea tratamentului și să sublinieze importanța completării acestuia; • Persoanele care primesc tratament trebuie îndemnați să contacteze lucrătorii medicali dacă apar simptome între vizite, cum ar fi anorexie, greață, vărsături, disconfort abdominal, oboseală sau slăbiciune persistentă, urină de culoare închisă sau icter; • Dacă la debutul acestor simptome nu poate fi consultat un lucrător medical, pacientul trebuie să întrerupă imediat tratamentul.
Recomandări suplimentare:	• Asocierea Pyridoxinum (vitamina B₆).

Caseta 7. Prevenirea TB la persoanele din contact cu TB drogrezistentă [12, 30].

- Contactele cu risc înalt al pacienților cu tuberculoză multidrogrezistentă, bazat pe evaluarea individualizată a riscului și o justificare clinică solidă (recomandare condiționată, dovezi de calitate foarte scăzută).
- Pentru tratamentul ITBL MDR, este sugerat tratamentul de la 6 până la 12 luni cu o fluorochinolona de ultima generație singură sau cu un al doilea medicament, pe baza TSM a izolatului.

Notă:

- ✓ Tratamentul preventiv trebuie individualizat după o evaluare atentă a intensității expunerii, a certitudinii cazului index, a informațiilor fiabile privind modelul de rezistență la medicament al cazului index și a evenimentelor adverse potențiale.
- ✓ Tratamentul preventiv trebuie acordat numai persoanelor de contact din familii cu risc înalt (de exemplu, copiii, persoanele care primesc terapie imunosupresoare și persoanele care trăiesc cu HIV).
- ✓ Medicamentele trebuie selectate în funcție de profilul de susceptibilitate a medicamentului din cazul index.
- ✓ Confirmarea infecției tuberculoase este necesară.
- ✓ Observarea clinică strictă și monitorizarea strictă pentru dezvoltarea TB active timp de cel puțin 2 ani este necesară, indiferent de tratament preventiv.
- Se recomandă efectuarea unei evaluări inițiale detaliate a tuturor contactilor apropiați și evaluarea clinică de fiecare dată când apar simptomele sugestive pentru TB.
- Persoanele de toate vârstele care trăiesc cu HIV trebuie evaluate clinic la fiecare șase luni, timp de doi ani de la ultima lor expunere la TB MDR, indiferent dacă ei sunt sau nu sunt simptomatici.
- Se recomandă monitorizarea clinică atentă a copiilor asimptomatici (la fiecare 2-3 luni în primele 6 luni, apoi la fiecare 6 luni timp de cel puțin 2 ani de la ultima lor expunere la TB MDR).
- Dacă se dezvoltă boala TB, tratamentul trebuie inițiat prompt, cu un regim pe baza TSM cazului sursă presupus.

C.2.2.3. Măsurile aplicate în focarul de TB.

Caseta 8. Noțiuni generale despre focarul de TB

Focar de tuberculoză – locul în care se află sursa de *M.tuberculosis* (persoana sau animalul bolnav de TB), de asemenea, incluzând și persoanele din arealul respectiv, în acele limite de spațiu, în care este posibilă apariția cazurilor noi de infectare și îmbolnăvire.

Tabelul 4. Criteriile de stabilire a pericolului epidemiologic al focarului de infecție TB.

Criteriile de stabilire a pericolului epidemiologic al focarului de infecție TB	• Eliminarea masivă și permanentă a MBT de bolnavii cu TB. • Condițiile familiale și de trai ale pacientului. • Nivelul de cultură generală și sanitară a pacientului și a persoanelor din jur.
Notă. În baza acestor criterii, focarele de TB se divizează în 3 grupe. În funcție de pericolul epidemiologic, se va realiza volumul și conținutul măsurilor profilactice în focar.	

Tabelul 5. Clasificarea focarelor de TB.

I grup	Bolnav cu eliminare de bacili confirmată, precum și: ✓ prezența în anturaj a copiilor și/sau a gravidelor; ✓ condiții sanitaro-igienice precare (spațiu locativ necorespunzător normelor sanitare, cămine, aziluri, orfelinate, spitale și instituții de tip închis) și/sau nerespectarea prescrierilor; ✓ pacient HIV pozitiv cu tuberculoză evolutivă; ✓ bolnavul cu statut microbiologic necunoscut la care diagnosticul de TB a fost stabilit post-mortem.
II grup	Bolnav cu eliminare de bacili confirmată, în caz de: ✓ lipsă a copiilor și gravidelor; ✓ condiții sanitaro-igienice satisfăcătoare și/sau respectarea prescrierilor; ✓ bolnav cu proces pulmonar distructiv fără eliminare de bacili; ✓ bolnav cu tuberculoză evolutivă fără eliminare de bacili confirmată, referit la contingentul periclitat.
III grup	• Bolnavii cu tuberculoză evolutivă, cu orice localizare, care nu pot fi referiți la primele două grupe. • Tuberculoză la animalele din gospodărie.

Caseta 9. Ancheta epidemiologică. Etape, măsuri antiepidemice.

În focarele din toate cele 3 grupe se efectuează anchetarea epidemiologică primară și elaborarea planului de asanare.

Ancheta epidemiologică (AE) – complex de acțiuni menite să stabilească timpul debutului bolii, să determine sursa de infecție, arealul focarului și cercul contacturilor posibile, depistarea precoce a cazurilor secundare de îmbolnăvire sau infectare din focar. Efectuarea AE este acțiunea epidemiologică cea mai importantă în focarul de tuberculoză, care are ca scop oprirea transmiterii infecției prin reducerea intervalului dintre depistarea unor cazuri de îmbolnăvire și aplicarea tratamentului antituberculos.

AE este un act colectiv, la care participă medicul ftiziopneumolog, medicul de familie, medicul epidemiolog, care se efectuează la fiecare caz de tuberculoză evolutivă, indiferent de localizarea procesului patologic, deoarece în anturajul lor pot exista bolnavi necunoscuți.

Drept metodologie se utilizează date anamnestice și investigații complexe pentru a stabili arealul focarului, existența altor cazuri de infecție sau de îmbolnăvire în focar, filiațiunea și cronologia acestora.

Anchetă ascendentă – ancheta ce vizează depistarea sursei care a infectat sau a îmbolnăvit o persoană.

Ancheta descendentă – cea care urmărește identificarea persoanelor infectate sau îmbolnăvite de o anumită sursă.

Etapile anchetei epidemiologice:

Stabilirea diagnosticului de tuberculoză activă care determină declanșarea AE (drept bază va servi recepționarea fișei de „Declarație urgentă despre depistarea bolilor infecțioase, intoxicațiilor și toxiinfecțiilor alimentare și profesionale acute, a reacțiilor adverse la administrarea preparatelor imunobiologice”, formular 058/e despre depistarea bolnavului cu tuberculoză evolutivă).

Stabilirea intervalului probabil în care s-a produs infectarea sau îmbolnăvirea.

Întocmirea listelor nominale cu persoanele care au venit în contact și cu cel care motivează AE. Această listă reflectă zona pe care se întinde ancheta. În funcție de legătura cu bolnavul, contactii sunt: membrii familiei, colegii de la locul de muncă, persoanele întâlnite ocazional etc.

La eventuale infecții de la bovine se va ancheta și laptele și produsele din laptele infectat consumat.

Examinarea tuturor persoanelor înscrise pe lista contactilor, care vor fi investigate în funcție de vârstă: copiii vor fi testați prin IDR, iar adulții vor fi examinați radiologic.

Evaluarea rezultatelor examenelor efectuate și formularea concluziilor referitoare la sursă și la cei ce au fost secundar infectați sau îmbolnăviți.

Ultima etapă constă în supunerea la tratamentul specific al sursei – bolnavului TB, administrarea profilaxiei medicamentoase contactilor.

Măsuri care se impun în focarul de TB:

- ✓ lichidarea focarului de infecție prin instituirea tratamentului antituberculos cât mai precoce;
- ✓ dezinfectia în focarul de tuberculoză;
- ✓ examinarea contactilor;
- ✓ diagnosticarea și tratarea tuturor cazurilor de TB depistate prin AE;
- ✓ administrarea profilaxiei medicamentoase cu Isoniazidum 10 mg/kg zilnic, timp de 6 luni, contactilor cu vârsta între 0 și 18 ani;
- ✓ oferirea informațiilor de rigoare bolnavului și contactilor prin discuții, broșuri, pliante.

Focarele se scot de la evidența Centrelor de Sănătate Publică: grupa 1 - peste 12 luni (în caz de polirezistență, TB MDR și TB XDR – peste 24 de luni), grupa 2 - peste 6 luni și grupa 3 - peste 6 luni după:

- ✓ vindecarea bolnavului sau tratamentul încheiat;
- ✓ plecarea bolnavului cu traiul permanent pe alt teritoriu administrativ;
- ✓ decesul bolnavului.

Supravegherea medicală a contactilor:

Supravegherea medicală a contactilor se efectuează pe toată perioada tratamentului și după vindecarea, încheierea tratamentului, decesul sau plecarea definitivă a bolnavului din focar, timp de 12 luni (în caz de polirezistență, TB MDR și TB XDR – timp de 24 de luni), 6 și respectiv 3 luni, în funcție de grupa focarului.

Caseta 10. Controlul infecției TB [2, 44].

Prevenirea și controlul tuberculozei constă dintr-o combinație de măsuri menite să reducă la minimum riscul de transmiterea *M. tuberculosis* în rândul populației.

Programul de control al infecției tuberculoase se bazează ierarhic pe măsurile de control al infecției: administrativ, de mediu și protecția respiratorie, care reduc și previn riscul de transmitere și expunere la *M. tuberculosis*.

Fiecare nivel funcționează în diferite direcții în procesul de transmitere a infecției:

- ✓ controlul administrativ reduce riscul de expunere la infecție a personalului medical și a pacienților prin intermediul politicilor și al bunelor practici;
- ✓ controlul de mediu sau ingineresc reduce concentrația particulelor infecțioase în aer, în spațiile unde este posibilă contaminarea aerului;
- ✓ protecția respiratorie protejează personalul medical, în spațiile unde concentrația particulelor infecțioase nu poate fi redusă în mod adecvat, prin intermediul controlului administrativ și de mediu.

Control administrativ:

- Triarea persoanelor cu semne și simptome TB, sau cu boală TB, este recomandată pentru a reduce transmiterea de *M. tuberculosis* către lucrătorii medicali (inclusiv lucrătorii din domeniul sănătății comunitare), persoanele care vizitează unitățile medicale sau alte persoane în zone cu un risc ridicat de transmisie (recomandare condiționată bazată pe o certitudine foarte scăzută în estimările efectelor).

- Se recomandă separarea/izolarea respiratorie a persoanelor cu tuberculoza infecțioasă presupusă sau demonstrată pentru a reduce transmiterea de *M. tuberculosis* către lucrătorii medicali sau alte persoane care vizitează unitățile medicale (recomandare condiționată bazată pe o certitudine foarte scăzută în estimările efectelor).
- Se recomandă inițierea rapidă a tratamentului eficient al tuberculozei la persoanele cu boală TB, pentru a reduce transmiterea *M. tuberculosis* către lucrătorii medicali, persoanele care frecventează unitățile medicale sau alte persoane în zone cu un risc ridicat de transmitere (recomandare puternică bazată pe o certitudine foarte scăzută în estimările efectelor).
- Igiena respiratorie (inclusiv eticheta tusei) la persoanele cu TB prezumată sau confirmată este recomandată pentru a reduce transmiterea de *M. tuberculosis* către lucrătorii medicali, persoanele care frecventează unitățile medicale sau alte persoane în zone cu risc ridicat de transmitere (recomandare fermă bazată pe certitudine scăzută în estimările efectelor).

Control de mediu:

- Sistemele de lămpi ultraviolete germicide (GUV) sunt recomandate pentru a reduce transmisia de *M. tuberculosis* către lucrătorii medicali, persoanele care frecventează unitățile medicale sau alte persoane în zone cu risc ridicat de transmitere (recomandare condiționată bazată pe certitudine moderată în estimările efectelor).
- Sistemele de ventilație (inclusiv modul natural, mixt, ventilație mecanică și aer recirculat prin filtre de aer cu particule de înaltă eficiență [HEPA]) sunt recomandate pentru a reduce transmisia de *M. tuberculosis* către lucrătorii medicali, persoanele care frecventează unitățile medicale sau alte persoane din zone cu un risc ridicat de transmisie (recomandare condiționată bazată pe o certitudine foarte scăzută în estimările efectelor).

Protecție respiratorie:

În cadrul unui program de protecție respiratorie, se recomandă respiratoare cu particule pentru a reduce transmisia de *M. tuberculosis* către lucrătorii medicali, persoanele care frecventează unitățile medicale sau alte persoane în zone cu risc ridicat de transmitere (recomandare condiționată bazată pe o certitudine foarte scăzută în estimările efectelor).

Notă. Despre controlul infecției în instituțiile medicale implicate în managementul tuberculozei rezistente a se vedea în ghidul „Controlul infecției în instituțiile medicale implicate în managementul tuberculozei rezistente” [2].

Caseta 11. Controlul infecției TB în comunitate.

Măsurile administrative:

- În cadrul evaluării domiciliului unui pacient cu TB trebuie colectate informații privind numărul de persoane care trăiesc în locuință, numărul de camere etc.
- Testarea la HIV a membrilor familiei este foarte importantă. Membrii familiei care sunt HIV pozitivi și care îngrijesc pacienții cu TB MDR infecțioasă se expun unui risc înalt de îmbolnăvire. Acest fapt trebuie evitat prin informare, prin educare referitoare la măsurile de protecție respiratorie personală.
- Când mamele cu TB infecțioasă sunt cu copiii lor, acest timp comun trebuie petrecut în zone bine ventilate sau în aer liber. Mama trebuie să utilizeze o mască de protecție în timp ce vizitează copilul până în momentul când frotiurile sputei vor deveni negative. În cazul când mama este baciliferă, îngrijirea copilului trebuie să se facă de către alți membri ai familiei, dacă este posibil.
- Informați pacientul despre transmiterea TB, despre măsurile de precauție respiratorie etc.

Măsurile de mediu:

- În mod ideal, bolnavul trebuie să stea într-o cameră separată de ceilalți membri ai familiei.

- Spațiile comune trebuie să fie bine ventilate (deseori prin menținerea ferestrelor/ușilor deschise tot timpul).

Măsurile de protecție respiratorie:

- În cazul în care cultura este pozitivă, pacientul trebuie să poarte o mască de protecție când vine în contact cu membrii familiei.
- Orice persoană care contactează cu un bolnav TB bacilifer în spații închise trebuie să utilizeze respiratorul.
- Măsurile de mediu și de protecție respiratorie trebuie urmate cel puțin până la negativarea sputei pacientului, în mod ideal - până la conversia culturii pentru contacte apropiate.

C.2.3. Depistarea tuberculozei (Screening-ul TB) [10, 24, 35, 36].

Caseta 12. Obiectivele principale în depistarea tuberculozei.

Obiectivul principal al depistării (screening-ului) pentru TB activă constă în asigurarea depistării precoce a TB și în inițierea promptă a tratamentului, cu scopul final de a reduce riscul rezultatelor slabe ale tratamentului, formarea sechelelor și consecințelor sociale și economice negative ale TB, precum și contribuirea la reducerea transmiterii TB.

Screening-ul TB trebuie să respecte principiile etice stabilite pentru screening-ul bolilor infecțioase, precum și drepturile omului, să minimalizeze riscul disconfortului, durerii, stigmatizării și discriminării.

Depistarea pasivă a TB (screening-ul simptomaticilor).

Depistarea pasivă a TB este o examinare sistematică cu identificarea persoanelor cu simptome sugestive pentru TB, care se face sistematic pentru toate persoanele care solicită asistență într-o instituție medicală.

Depistarea pasivă a TB implică: (1) persoana cu TB activă care se confruntă cu simptome, pe care le recunoaște ca fiind grave; (2) persoana care se prezintă de sine stătător la o instituție medicală; (3) lucrătorul medical care observă corect persoana cu simptome sugestive pentru TB; și (4) utilizarea cu succes a algoritmului de diagnostic deplin cu sensibilitate și specificitate suficientă.

Depistarea activă a TB (screening-ul sistematic).

Screening-ul sistematic pentru TB activă (depistarea activă a TB) este definit ca identificarea sistematică a persoanelor cu suspiciune de TB activă, într-un grup-țintă predeterminat, cu ajutorul testelor, examinărilor sau altor proceduri care pot fi aplicate rapid. Testele de screening, examinările sau alte proceduri vor distinge în mod eficient persoanele cu suspecție pentru TB activă. Confirmarea diagnosticului la suspecții de TB activă va necesita utilizarea testelor de diagnostic și evaluărilor clinice suplimentare.

Grupul de risc este orice grup de persoane în care prevalența sau incidența TB este semnificativ mai mare decât în populația generală.

Caseta 13. Grupele cu risc sporit de îmbolnăvire de tuberculoză, la care se efectuează obligatoriu radiografia pulmonară standard (digitală sau convențională) și IDR Mantoux 2 UT sunt:

- Copiii și adolescenții care au contactat cu pacienții de tuberculoză pulmonară (adulții și copiii), depistați în cadrul anchetei epidemiologice.
- Copiii și adolescenții care au suportat tuberculoza în trecut (ultimii 5 ani) și au sechele posttuberculoase.
- Copiii și adolescenții cu infecția HIV/SIDA.
- Copiii și adolescenții cu imunitate compromisă, care efectuează tratament imunosupresiv (corticoterapie, radioterapie, citostatice, AINS), tratament biologic.
- Copiii și adolescenții care suferă de diabet zaharat.
- Copiii și adolescenții cu afecțiuni psihice din colectivități (în caz de internare).

- Copiii și adolescenții aflați în locuri de detenție.
- Migranții interni și externi.
- Copiii și adolescenții fără loc stabil de trai.

În dependență de situația epidemiologică din teritoriu, conducătorii instituțiilor vor reorganiza și vor ajusta grupele cu risc și vigilență sporită pentru tuberculoză, prin examinări „țintite”, în conformitate cu solicitarea specialiștilor.

Notă. La adolescenții de 15-18 ani, din grupurile cu risc sporit de îmbolnăvire de tuberculoză, se efectuează IDR Mantoux cu 2 UT și obligatoriu radiografia pulmonară standard (digitală sau convențională).

La copii de până la 15 ani din grupele cu risc sporit de îmbolnăvire, anual se va efectua IDR Mantoux cu 2 UT.

Caseta 14. Copiii și adolescenții care necesită vigilență sporită privind tuberculoza.

Persoanele expuse factorilor sociali de risc din categoriile social-defavorizate	Copiii și adolescenții din categoriile social defavorizate (familii cu venituri mici).
Persoanele expuse factorilor medico-biologici de risc	Copiii și adolescenții cu maladii pulmonare cronice nespecifice și fumătorii activi.
	Adolescenții cu un consum abuziv de alcool, consumatori de droguri.
	Copiii și adolescenții cu insuficiență renală cronică.
	Copiii și adolescenții cu gastrectomie sau by-pass jejunoileal.
	Gravidele cu simptome sugestive pentru TB.
	Lăuzele cu simptome sugestive pentru TB.
Persoanele plasate în instituțiile cu regim închis și semiînchis	Copiii nevaccinați BCG*.
Studenții colegiilor medicale	Centrele de plasament, casele de copii, instituțiile de îngrijiri paliative.
Notă. Copiii și adolescenții care necesită vigilență sporită privind tuberculoza vor fi supuși anual evaluărilor clinice privind prezența simptomelor sugestive pentru tuberculoză și IDR Mantoux cu 2UT. În cazurile când în urma evaluării clinice au fost depistate simptomele sugestive pentru tuberculoză, va fi efectuată și radiografia pulmonară standard. Persoanele cu modificări radiologice sugestive pentru tuberculoză vor fi evaluate pentru TB.	
Screening-ul sistematic pentru TB activă se va efectua anual persoanelor din grupele cu risc sporit de îmbolnăvire de TB și celor din categoriile pereclitante (personalul din sectoare speciale, cu risc de transmitere a tuberculozei).	
Personalul din sectoare speciale, cu risc de transmitere a tuberculozei (categorii pereclitante) • Personalul din instituțiile medico-sanitare: ✓ personalul medical din secții de nou-născuți, spitale (secții) de pediatrie; ✓ personalul medical din centrele de reabilitare și recuperare/plasament pentru copii. • Personalul din instituțiile de învățământ: ✓ personalul din instituțiile de educație antepreșcolară și învățământ preșcolar; ✓ personalul din instituțiile de învățământ primar.	

Caseta 15. Screening-ul sistematic pentru TB activă include:

- Istoricul complet al persoanei;

- Examenul clinic;
- IDR Mantoux cu 2UT;
- Radiografia pulmonară standard (digitală sau convențională).

Testul cutanat la Tuberculinum* este utilizat ca metodă convențională curentă (introdusă din anul 1930) pentru depistarea infecției cu MBT. Singurul test acceptat în scop diagnostic și epidemiologic dintre cele folosite este **IDR Mantoux**. Testul este cantitativ și constă în injectarea intradermică a unei cantități standard de Tuberculinum*, care produce la locul injectării, în cazul în care organismul este infectat cu MBT, o reacție inflamatorie, dovadă a hipersensibilității de tip întârziat – hipersensibilitate tuberculinică.

Tabelul 6. Caracteristicile generale ale testului tuberculinic.

Scopul utilizării	• În scop diagnostic pentru evidențierea sensibilizării la Tuberculinum* în cazul unei suspiciuni de infecție tuberculoasă la copiii simptomatici sau la cei din focare TB, simptomatici sau nu, în urma anchetei epidemiologice
Avantajele	• Ieftin • Sigur • Ușor aplicabil Notă. Metoda Mantoux permite dozarea exactă a cantității de preparat injectată (spre deosebire de altele), motiv pentru care este acceptată ca test diagnostic și epidemiologic
Dezavantajele	• Erori de tehnică și de interpretare (necesită un personal experimentat). • Necesită diferențiere între infecția naturală și cea postvaccinală. • Variaza în timp, devenind negativă spontan sau sub influența unor factori temporari. • Pierderi de material biologic (tuberculina fiind condiționată în fiole multidoze). • Tuberculina este vulnerabilă la condițiile de păstrare și transport. • Citirea testului presupune revenirea la cabinet după 48-72 de ore.
Indicațiile testului	• Efectuarea testului la Tuberculinum* este obligatorie pentru: ✓ toți copiii aflați în contact cunoscut cu o persoană cu TB pulmonară activă în context familial sau colectiv; ✓ toți copiii simptomatici suspecți de TB; ✓ copii din grupele de risc; ✓ copiii la intrarea în centrele de plasament, școli auxiliare, școli de corecție și alte instituții ce prezintă risc.
Tehnica testării tuberculinice	• Locul introducerii – fața anterioară a treimii de mijloc a antebrațului. • Se injectează intradermic 2 UT în volum de 0,1 ml PPD (tuberculoproteină purificată) care realizează, de obicei, o papulă ischemică de 5-6 mm cu aspect de „coajă de portocală”; aceasta nu trebuie tamponată după ce s-a extras acul. • IDR corectă este confirmată de lipsa sângerării și de obținerea papulei.
Evoluția IDR	Reacția la Tuberculinum* poate fi locală sau generală. Reacția locală • Inițial poate apărea o reacție nespecifică, care dispare sau nu în 24 - 48 de ore. • Testul pozitiv (citit la 72 de ore) presupune:

	✓ formarea unei papule dermice dure, în relief față de planul dermic; ✓ culoare roz-pală până la roșu-închis; ✓ papula diminuează în 4-7 zile; ✓ lasă în loc o ușoară pigmentare și descuamare furfuracee. • Uneori pot apărea: reacții locale veziculare, ulceratii, adenopatie regională sau limfangită (rar). Reacția generală. • Foarte rar: ✓ febră; ✓ astenie; ✓ artralгии. • Fenomenele dispar în 1-2 zile.
Citirea testului	• Citirea rezultatului se face între 48 și 72 de ore (ideal - la 72 de ore) de la administrare, când indurația este maximă și reacția nespecifică dispăre. • Se măsoară diametrul transversal al zonei de indurație cu ajutorul unei rigle transparente. • Eventual se marchează limitele, după ce au fost palpate și delimitate exact punctele extreme ale diametrului transversal. • Vaccinarea BCG* induce obișnuit, pentru 3-4 ani, o reacție care de obicei nu depășește 10 mm. • Reacția mai intensă traduce foarte probabil infecția naturală cu MBT. • Citirea și interpretarea trebuie făcute de personal cu experiență, care notează mărimea diametrului indurației și data citirii. Notă. Citirea testului este cantitativă.
Interpretarea testului	Tuberculina este un produs biologic, iar rezultatul reacției la Tuberculinum* exprimat în mm are o distribuție gaussiană normală în jurul valorii de 10 mm
Reacția pozitivă	Reacția pozitivă: Prezența papulei de la 5 mm la nevaccinați și de la 10 mm la cei vaccinați, respectiv până la 16 mm (inclusiv) la copii și până la 20 mm (inclusiv) la maturi. Reacția hiperergică: ✓ diametrul papulei – 17 mm și mai mare la copii și adolescenți; 21 mm și mai mare - la maturi; ✓ reacția veziculonecrotică; ✓ limfangită și/sau adenopatie regională. Convențional se admite că: ✓ reacția sub 9 mm semnifică o eventuală alergie post-vaccinală BCG* (în primii ani după naștere) sau o infecție cu micobacterii netuberculoase; ✓ reacția normoergică, 10-16 mm, semnifică infecția naturală cu MBT; ✓ reacția intensă, de la 17 mm (hiperergia), cu/fără ulceratii, flictene, nu semnifică neapărat tuberculoza activă, ci doar probabilitatea unui risc crescut de evolutivitate lezională;

	✓ pentru copiii infectați HIV și copii nevaccinați, o intradermoreacție cu diametrul de 5 mm poate fi apreciată ca pozitivă. Notă: • Reacția (intens) pozitivă la PPD este marker al infecției TB, fără corelație cu tuberculoza activă. • Dacă rezultatul testului a fost pozitiv, repetarea lui nu mai furnizează informații suplimentare și nu este indicată!
Virajul tuberculinic	Reacția Mantoux 2UT pozitivă, apărută pentru prima dată după una negativă, în urma primoinfecției tuberculoase.
Efectul booster	S-a constatat că repetarea IDR la intervale scurte poate genera creșterea intensității reacției.
Convertorii	Sunt subiecți la care se constată o creștere a reacției cu peste 10 mm la o retestare, într-un interval de 2 ani. Se apreciază că fenomenul semnifică progresia infecției TB spre boală activă
Reacția negativă (anergia)	Reacția negativă: ✓ prezența unui punct doar în locul inoculării Tuberculinum*; ✓ prezența hiperemiei; ✓ prezența papulei până la 4 mm (inclusiv) la cei nevaccinați și până la 9 mm (inclusiv) la cei vaccinați. Poate fi întâlnită în mai multe situații: ✓ organismul testat este neinfestat; ✓ organismul este infectat și se află în faza anergică (4-8 săptămâni); ✓ organismul este infectat, dar testul este efectuat după o boală anergizantă; ✓ stingerea hipersensibilității după tratament sau spontan.
Reacții fals-negative	Pot fi determinate de: • Factori care se referă la persoana supusă testării: ✓ hiposensibilizarea pielii prin repetarea IDR la intervale scurte; ✓ febră de orice origine; ✓ vaccinări recente cu virusuri vii (urlian, rujeolic, poliomieltic); ✓ tratament cortizonic, citostatic, administrare de ser antilinfocitar; ✓ stări de șoc (traumatic, arsuri grave etc.); ✓ boli alergizante; ✓ diverse stări fiziologice (nou-născuți, sarcină în primele luni, ciclul menstrual, vârstă înaintată) ✓ stări patologice (sub/malnutriție, distrofie, cașexie, etilism); ✓ mai rar, deficiente imune congenitale ce afectează răspunsul imun celular (izolat sau combinat), cum ar fi: defectul genetic al receptorului 1 al γ-Interferonului sau al IL12 și al receptorului ei; ✓ expunere la radiații X sau ultraviolete; ✓ forme grave de TB la copiii < 2 ani și bătrâni și în pleurezia TB (10-20% din cazuri); ✓ infecții virale: HIV, parotidită epidemică, varicelă, rujeolă; ✓ infecții bacteriene: forme severe ale tuberculozei, lepră, febră tifoidă, tuse convulsivă, bruceloză. • Factori legați de produsul utilizat: ✓ inactivarea produsului prin: expunere la lumină și căldură, diluții improprie, denaturări biochimice, contaminare, adsorbție parțială pe pereții fiolei. • Factori umani:

	✓ tehnică defectuoasă de administrare: prea puțin produs, tamponare energetică după injectare, sângerare; ✓ erori de citire. Notă. O reacție negativă la PPD sugerează o afecțiune netuberculoasă, dar nu exclude diagnosticul de TB.
Reacții fals- pozitive	Pot fi cauzate de: ✓ tehnica sau citirea defectuoasă (interpretarea reacțiilor nespecifice, injectarea subcutană a Tuberculinum*); ✓ alte infecții micobacteriene vaccinarea BCG*; ✓ efectul booster; ✓ netuberculoase (atipice); ✓ reacții încrucișate cu alte antigene bacteriene (de exemplu, ASL-O în cantitate mare).
Contraindicații	• Testul tuberculinic nu are contraindicații • Se recomandă amânarea efectuării testului în caz de: ✓ boli infecțioase acute; ✓ boli cronice în faza de acutizare; ✓ perioada de convalescență; ✓ stări alergice; ✓ erupții cutanate; ✓ o luna de zile după orice vaccinare.
Incidente, accidente	Notă. Testul nu este însoțit de incidente și accidente grave. Se citează frecvent edemul marcat și inflamația produsă de introducerea subcutană a Tuberculinum*.

Tabelul 7. Diagnosticul diferențial între alergია organismului la infecția naturală și cea postvaccinală.

Caracteristicile	Alergia la infecția naturală	Alergia postvaccinală
Contactul bacilar	Prezent	Absent
Dimensiunile papulei	12 mm și mai mult, dispare peste 2–3 săptămâni	Până la 12 mm, dispare peste o săptămână
Culoarea papulei	Roșie, cu nuanță violacee	Roză
Dinamica IDR Mantoux 2 UT	Stabilă sau în creștere	În descreștere
Vaccinarea BCG*	Efectuată cu mult timp în urmă	Recentă
Cicatricea postvaccinală	< 4 mm	4–8 mm
Reacții paraspecifice	Prezente	Absente

C.2.4. Conduita pacientului cu tuberculoză [3, 4, 6, 8, 13, 17, 18, 19, 21, 22, 28, 41, 45, 48, 49].

Caseta 16. Procedurile de diagnostic în TB P:

- Datele anamnestice.
- Examinarea clinică (inclusiv evaluarea creșterii).
- IDR Mantoux cu 2UT.
- Examinarea sputei la MBT (Xpert MTB/RIF, microscopia, metoda culturală, metodele molecular genetice).
- Examenul radiologic OCT (TS, CT la indicații clinice).

- Consilierea și testarea la markerii la HIV.

Notă:

- Xpert MTB/RIF trebuie utilizat ca test inițial la toți copiii suspecți TB, în special, dacă se suspectă TB MDR și/sau TB asociată cu HIV.
- Xpert MTB/RIF poate fi utilizat pentru testarea specimenelor non-respiratorii specifice (ganglioni limfatici și alte țesuturi) la copiii cu suspecție la TB extrapulmonară.
- Xpert MTB/RIF trebuie utilizat în mod preferențial ca test de diagnostic inițial la examinarea specimenelor lichidului cefalorahidian la copii cu suspecție la meningita TB.

Caseta 17. Minimumul de examinări pentru precizarea diagnosticului în cazuri de:

Tuberculoză osteoarticulară.

- IDR Mantoux 2UT.
- Examenul radiologic al articulației sau zonei afectate a coloanei vertebrale în 2 incidente; tomografia articulației.
- Puncția articulației cu examinarea lichidului sinovial la MBT (prin microscopie; cultură și metode molecular genetice), examinarea citologică, histologică, flora nespecifică.
- Examinarea histologică și bacteriologică la MBT a materialului suspect și postoperatoriu.
- Examen radiologic OCT.
- TS și HRCT a coloanei vertebrale și articulațiilor mari.
- Fistulografia.

Tuberculoza ganglionilor limfatici periferici și mezenteriali.

- Puncția ganglionilor limfatici periferici cu examinarea materialului la MBT (microscopie, cultură, metode molecular genetice) și examinarea citologică.
- IDR Mantoux 2UT.
- Biopsia ganglionilor limfatici periferici cu examinarea histologică și bacteriologică la MBT.
- Examen radiologic OCT.
- Examen radiologic al abdomenului.
- Laparoscopia.
- Puncția cavității abdominale cu examinarea lichidului (clinico-biochimică, microscopică, culturală și citologică).

Tuberculoza sistemului urinar.

- IDR Mantoux 2UT.
- Analiza generală a urinei.
- Probele Neciporenco, Zemnițchi.
- Urea și creatinina serică.
- Examenul urinei la MBT (cultură, metode molecular genetice).
- Ultrasonografia.
- Urografia, examen radiologic al organelor bazinului mic.
- Examen radiologic al abdomenului.
- Examen radiologic OCT.
- Cistoscopia.

Tuberculoza genitală.

La femei (consultația se va efectua în a 2-a jumătate a ciclului menstrual, optimal - cu o săptămână până la menstră):

- IDR Mantoux 2UT.
- Examenul specimenelor respective la MBT (cultură și metode molecular-genetice).

- Ultrasonografia organelor genitale.
- Examen radiologic OCT.
- Histerosalpingografia.
- Examenul histologic și bacteriologic la MBT al materialului postoperator (în caz de intervenție).

La bărbați:

- IDR Mantoux 2UT.
- Examenul materialului diagnostic (ejaculat, secret prostatic, eliminărilor din fistulă) la MBT (cultură, metode molecular genetice).
- Ultrasonografia scrotului și prostatei.
- Examenul radiologic al organelor bazinului mic.
- Examenul histologic și bacteriologic la MBT al materialului postoperator (în caz de intervenție).
- Examenul radiologic OCT.

Tuberculoza oculară.

- IDR Mantoux 2UT.
- Examenul specimenelor respective la MBT (cultură și metode molecular genetice).
- Consultația oftalmologului.
- Determinarea funcției vizuale (determinarea acuității vizuale și a câmpului vizual).
- Determinarea tensiunii intraoculare.
- Examinarea biomicroscopică.
- Examenul radiologic OCT.

Tuberculoza pielii.

- IDR Mantoux 2UT.
- Examenul microbiologic al specimenelor respective la MBT.
- Biopsia pielii și marginii plăgii cu examinarea histologică și bacteriologică la MBT.
- Examenul radiologic OCT.

Tuberculoza abdominală.

- IDR Mantoux 2UT.
- Examenul microbiologic al specimenelor respective la MBT.
- Ultrasonografia abdomenului.
- Examenul radiologic al abdomenului.
- Colonoscopia.
- Fibrogastroduodenoscopia.
- Laparoscopia.
- Examenul histologic și bacteriologic la MBT al materialului postoperator (în caz de intervenție).
- Examenul radiologic OCT (HRCT cu contrast la indicații clinice).

Tuberculoza Sistemului Nervos Central.

- IDR Mantoux 2UT.
- HRCT cerebral, inclusiv cu contrast la indicații clinice.
- Consultația neurologului.
- Consultația oftalmologului (retinoscopie).
- Examenul radiologic OCT.
- Puncția lombară cu examinarea lichidului cefalorahidian cu determinarea tensiunii, examinarea clinico-biochimică și microbiologică (microscopie, cultură și metode molecular-genetice).

- IRM.

Notă. În toate cazurile se va efectua consilierea și testarea la markerii HIV. Pentru specialiștii consultanți din asistența medicală specializată de ambulatoriu se propune minimumul de examinări pentru bolnavii cu patologie cronică sau în cazul lipsei efectului pozitiv după administrarea tratamentului nespecific.

C.2.4.1 Anamneza.

Caseta 18. Recomandări pentru culegerea anamnezei.

Debutul bolii.

Debutul bolii este variabil, frecvent asimptomatic (20-40%) cu semne exclusiv radiologice, la depistare ocazională precum și debut acut (30-40%) cu hemoptizie (mai frecvent expectorații hemoptoice, până la hemoragii pulmonare) sau cu o simptomatologie ce mimează alte afecțiuni respiratorii acute: debut pseudogripal, pseudopneumonic, pleuretic, pneumotorax spontan.

Mai frecvent (aprox. 40%) debutul este insidios, lent progresiv, cu tuse minimală la debut, seacă sau slab productivă, cu spută mucoasă, apoi mucopurulentă.

Simptomele TB.

În cele mai multe cazuri, copiii cu TB simptomatică dezvoltă simptomele care persistă mai mult de 2 săptămâni, fără ameliorare în urma tratamentului nespecific. Se va lua în considerare simptomele precum pierderea ponderală, retard fizic sau incapacitatea de a adăuga în greutate. Este important să se uite la graficul de creștere a copilului, dacă este disponibil.

Simptomele sunt prezente în peste 90% din cazurile netratate sau cu depistare tardivă. Ele constau în sindrom de intoxicație și sindrom bronho-pulmonar:

Sindrom de intoxicație („sindrom de impregnație bacilară”) – subfebrilitate cu caracter intermitent (37 - 38°C), astenie, inapetență, scădere în greutate inexplicabilă, transpirații predominant nocturne, insomnie, nervozitate, disconfort subiectiv etc., care se instalează insidios, persistă, se agravează progresiv și nu sunt influențate de medicația simptomatică.

Sindrom bronho-pulmonar:

- **Tusea** este cel mai frecvent simptom al tuberculozei. Tusea persistentă mai mult de 2 -3 săptămâni, inițial seacă, ulterior devenind în câteva săptămâni productivă cu spută mucoidă, mucopurulentă sau purulentă, hemoptizie (spută hemoptoică sau hemoptizie patentă).
- **Sputa** (identificarea caracterului și volumului este obligatoriu). În majoritatea cazurilor se constată în formele distructive de TB pulmonară. Cantitatea expectorată oscilează de la cantități neînsemnate până la 200 - 300 ml; cu caracter seros sau purulent, câteodată fetid.
- **Dispneea** – indicele frecvent în TB P: (progresivă; permanentă (în fiecare zi); variază de la o senzație ușoară în timpul eforturilor fizice marcate, până la insuficiență respiratorie severă în repaus; se intensifică la efort fizic, infecții respiratorii; survine câteodată din primele zile după apariția tusei);
- **Durerea toracică** cu caracter pleuritic apare uneori la pacienți cu leziuni parenchimatose subpleurale, dar mai poate fi o consecință a suprasolicitării musculare datorate tusei persistente. Junghiul toracic este o durere vie, localizată, acută și superficială, determinat de tuse exagerată și de respirație profundă. Se întâlnește în pleurite, pleurezii, congestii pulmonare etc. O durere vie, atroce, care imobilizează toracele și oprește respirația, însoțită de stare de colaps, se întâlnește în pneumotoraxul spontan și în embolia pulmonară.
- **Hemoptizia** – expectorație cu striuri de sânge în spută.

Hemoragia pulmonară reprezintă eliminarea pe gură a unei cantități de sânge roșu, aerat, proaspăt care provine din arborele traheobronșic și/sau parenchimul pulmonar în cursul efortului de tuse. În timpul hemoragiei pulmonare bolnavul este palid, anxios, prezintă transpirații reci, dispnee, tahipnee și uneori chiar lipotimie. Pulsul este frecvent tahicardic, iar valoarea tensiunii arteriale variază în funcție de cantitatea hemoragiei pulmonare.

Notă. Sputa purulentă și/sau majorarea cantității ei pe parcurs sugerează progresarea TB P. Asocierea hemoptiziei sau hemoragiei indică necesitatea diagnosticului diferențial cu: CP, boala bronșiectatică.

Referiți urgent copilul la consultația ftiziopneumologului, dacă caracterul simptomelor indică o probabilitate mare de tuberculoză, și anume:

- ✓ persistența simptomelor mai mult de 4 săptămâni;
- ✓ pierdere ponderală până la 60% din masa inițială, care se păstrează mai mult de 4 săptămâni;
- ✓ persistența febrei care nu răspunde la tratamentul antibacterian nespecific.

C.2.4.2. Examenul obiectiv.

Caseta 19. Examenul obiectiv în TB [1, 3, 13, 16].

Datele obiective în formele tuberculozei incipiente sunt sărace, nu urmează întotdeauna aspectul radiologic. În cazurile tardive, depistate cu leziuni extinse, valoarea diagnostică a examenului fizic crește.

Examenul fizic pulmonar oferă puține informații pentru diagnostic, lipsite de specificitate. În funcție de tipul leziunilor, pot fi puse în evidență raluri bronhice, crepitante etc. Adeseori, examenul fizic al toracelui este normal, în discordanță cu manifestările clinice și radiologice. În formele diseminate de TB se pot pune în evidență: hepatomegalie, splenomegalie, limfadenopatie periferică. Adenopatia periferică se înregistrează, în special, la nivelul ganglionilor latero-cervicali. Modificările clinice constatate trebuie interpretate integrat cu cele radiologice și corelate la contextul epidemiologic sugestiv (ancheta epidemiologică pozitivă).

Inspecția generală:

- paliditatea tegumentelor;
- subnutriție;
- poziția forțată este un indicator al evoluției severe a TB.

Reacții paraspecifice: prezența la copil a eritemului nodos și cherato-conjunctivitei flictenulare, care sunt evocatoare pentru diagnosticul de TB la copil:

- eritemul nodos apare sub forma unor noduli dureroși pe fața anterioară a gambelor și pe fața posterioară a brațelor, leziunile sunt supradenivelate, dureroase, roșii, iar în evoluție devin maro;
- kerato-conjunctivita flictenulară unilaterală evoluează, de obicei, acut, cu lăcrimare și fotofobie.

Cutia toracică:

- participarea asimetrică a hemitoracelor în actul respirator;
- amplituda redusă a cutiei toracice în actul respirator;
- implicarea activă a mușchilor respiratorii auxiliari în actul respirator.

Percutor:

- sonoritate pulmonară diminuată;
- submatitate, iar în cazul pleureziei - matitate;
- limitele inferioare ale ariilor pulmonare deplasate în jos;
- excursie respiratorie pulmonară diminuată, frecvent asimetrică.

Auscultativ:

- atenuarea murmurului vezicular deasupra proiecției porțiunii pulmonare afectate;
- respirație bronșială;
- raluri subcrepitante evidențiate după tuse pe un spațiu limitat (regiunile interscapulovertbrale, suprascapulară, supra- și subclaviculare, axilară – „zonele de alarmă”).
- în cazul prezenței unei caverne mari poate fi: hipersonoritate, timpanită, suflu amforic.

Notă. În majoritatea cazurilor de TB P se constată o discrepanță accentuată între datele auscultative scunde sau lipsa lor și caracterul masiv al afecțiunilor pulmonare la examenul radiologic OCT.

Caseta 20. Simptome locale care sugerează TB extrapulmonară:

Evaluati prezența la copil a următoarelor simptome locale, de afectare organică, sugestive pentru tuberculoza extrapulmonară:

- adenopatie periferică indolentă;
- angulare a coloanei vertebrale (în special, apărută recent, poate fi ca urmare a destrucției vertebrale TB);
- simptome din partea SNC;
- balonarea abdomenului și ascita;
- revarsat pleural;
- revarsat în pericard;
- hepatomegalie, splenomegalie;
- tumefiere a articulațiilor sau osoasă;
- meningita care nu se supune tratamentului antibacterian obișnuit, cu debut subacut sau tensiune intracraniană mărită;
- apariția kerato-conjunctivitei flictenulare sau a eritemului nodos.

Notă. La copilul foarte mic se iau în considerare: semne ale compresiei ganglio-bronșice (tirajul sau cornajul) sau hepatosplenomegalia, convulsiile, parezele sau alte semne meningo-encefalitice sugestive pentru diseminările miliare.

Tabelul 8. Caracteristicile formelor TB extrapulmonare.

Formele clinice	Semnele clinice și radiologice	Examenul histologic Analiza lichidului...	Examenul microbiologic
Pleurezia tuberculoasă	• Cea mai frecventă localizare extrapulmonară a tuberculozei. • Pleurezia tuberculoasă, de regulă, este unilaterală • Apare mai frecvent la adolescenți și adulți tineri. • Debutul afecțiunii este, de obicei, acut, eventual cu prodrome („impregnație bacilară”), poate fi însă și insidios în unele cazuri. • Mai frecvent apare un junghi toracic, care poate iradia în regiunea omoplatului, cu agravare în timpul tusei și inspirului. • Examinarea fizică evidențiază un hemitorace hipo- sau imobil, eventual dilatat, cu matitate sau submatitate la percuție și diminuarea sau absența murmurului vezicular la ausculție. • Radiografia pulmonară arată o opacitate pleurală, cu limita superioară concavă în sus. Existența unui revărsat lichidian mic poate fi vizualizată cel mai ades numai pe imaginea de profil, când lichidul refulat către sinusul costo-frenic posterior realizează o opacitate sub formă de menisc concav în sus, mobil cu respirația. • Ecografia poate distinge între epansementele lichide și cele solide, poate diagnostica pleureziile închistate și permite ghidarea puncției pleurale. • HRCT poate distinge între empiem și abces pulmonar, precizează leziunile pulmonare asociate.	• Cel mai bun randament diagnostic pentru TB pleurală îl au puncția pleurală cu analiza lichidului pleural și toracosopia cu prelevări biotice. • Biopsiile pleurale efectuate în cursul stadiului acut de boală, evidențiază granulații miliariforme, repartizate uniform pe toată pleura, ce conțin limfocite și celule epitelioide gigante. • Lichidul pleural este un exsudat, conținând mai mult de 3g proteine/dl. • Conținutul glucozei în lichidului pleural este scăzut (glicopleurie între 0,40-0,90 g/l). • LDH 700 UI/l. • LDH pleural/ LDH seric > 0,6. • Raportul lizozim pleural /lizozim plasmatic peste 2 diferențiază pleurezia neoplazică de cea tuberculoasă. • ADA > 40 U/l. • Citoza este de 1000-2000 celule/mm³ din care peste 80% sunt limfocite.	• Culturile pozitive din lichidul pleural nu depășesc 10%. • Microscopia la BAAR mai frecvent este negativă. • Xpert MTB/RIF a lichidului pleural are sensibilitatea moderată.

TB ganglionilor limfatici (limfadenita tuberculoasă)	• Debutează cu o tumefiere nedureroasă a ganglionilor limfatici, cel mai frecvent în regiunea cervicală (scrofuloza) și supraclaviculară. • Ganglionii limfatici sunt discret măriți la începutul bolii, dar se pot inflama și pot prezenta un traiect fistulos prin care se drenează cazeum. • Apariția simptomelor sistemice este mai rară. • Mai frecvent, la pacienții infectați cu HIV. • Afectarea pulmonară concomitentă putând fi prezentă sau absentă.	Examenul histologic indică leziuni granulomatoase. La pacienții infectați cu HIV nu se evidențiază, de obicei, granuloame.	• Diagnosticul este stabilit prin puncție aspirativă sau biopsie chirurgicală. • BAAR sunt vizualizați în până la 50% din cazuri, culturile sunt pozitive în 70% până la 80% din cazuri.
Tuberculoza vertebrală (morbul Pott sau spondilita tuberculoasă)	• Implică frecvent doi sau mai mulți corpi vertebrali adiacenți. Notă. La copii, localizarea cea mai frecventă este la nivelul coloanei vertebrale toracice superioare, la adulți sunt afectate, de obicei, vertebrele toracice inferioare și lombare superioare. • Leziunea pornește de la unghiul anterosuperior sau inferior al corpului vertebral, cuprinde corpul vertebral adiacent, distrugând și discul intervertebral • În fazele avansate ale bolii, colapsul corpilor vertebrali determină apariția cifozei (gibbus). • Se mai poate constitui un abces paravertebral „rece”. La nivelul coloanei vertebrale superioare, abcesul se poate difuza până la nivelul peretelui toracic fiind perceput ca o tumoare, iar la nivelul coloanei vertebrale inferioare, poate ajunge la ligamentele inghinale sau se poate manifesta ca un abces de psoas. HRCT relevă leziunea caracteristică și sugerează etiologia acesteia, deși diagnosticul diferențial include alte infecții și tumori.	Puncția aspirativă a abcesului sau biopsia osoasă confirmă etiologia tuberculoasă, deoarece culturile sunt, de obicei, pozitive și modificările histologice sunt foarte caracteristice.	• Frotiurile, cultura sau testele molecular genetice sunt, de obicei, pozitive.

Tuberculoza osteoarticulară	• Sunt afectate cel mai frecvent articulațiile solicitate gravitațional (intervertebrale, coxofemorale și tibiofemorale - în această ordine). • Cel mai frecvent se prezintă ca o monoartrită de intensitate, asemănătoare cu monoartrita reumatismală, dar semnele generale sunt de impregnare bacilară. • Durerea este cel mai frecvent moderată, calmată de repaus; impotență funcțională prin durere și contractură musculară; dificultăți la mers și mers șchiopătat în artritele membrelor; mobilitate articulară diminuată. • Semne radiologice: flu al contururilor, mai ales la <i>copil</i>; semne de distrucție cartilaginoasă și osoasă. • În stadii avansate: distrucții cartilaginoase complete; distrucții osoase foarte importante; ligamente relaxate; extremitățile osoase sunt subluxate.	• Lichid sinovial inflamator (tulbure, numărul de leucocite crescut). • Examenul histopatologic evidențiază granulomul tuberculos.	• Examenul microscopic și cultural pot fi pozitive • Testele molecular-genetice din aspiratul lichidului sinovial Notă. Sensibilitatea acestor teste în biopsia țesuturilor sinoviale este mai mare
Tuberculoza sistemului nervos central (meningita tuberculoasă și tuberculomul)	• Depistată cel mai frecvent la copiii mici, dar e răspândită și la adulți, mai ales la cei infectați cu HIV. • Evoluție progresivă. Debutează prin subfebrilitate, astenie, anorexie, transpirații nocturne cu instalarea treptată a cefaleei, grețuri, vome. Semne meningiene la debut – discrete. Implicarea în procesul patologic al nervilor cranieni: II, VII, VIII. Dezvoltarea hidrocefaleei. Se dezvoltă vasculită cu ocluzii arteriale sau venoase. Notă. În mod caracteristic, afecțiunea are o evoluție de una sau două săptămâni, o evoluție mai lungă decât cea a meningitei bacteriene. • Aspecte imagistice ale meningitei TB: infiltrarea cisternelor de la bază (apare în primele luni ale bolii,	Examinarea lichidului cefalorahidian (LCR) relevă: ✓ un număr mare de celule 200-700 (de obicei, cu predominanța limfocitelor, dar frecvent cu o predominanță a neutrofilelor în faza inițială); ✓ o concentrație a proteinelor de 1-4 g/l (100-400 mg/dl); ✓ o concentrație scăzută a glucozei și clorurilor; ✓ reacția Pandy pozitivă; ✓ formarea pânzei de fibrină - „pânză de păianjen”.	• BAAR sunt vizualizați pe frotiul direct efectuat din sedimentul LCR în doar 20% din cazuri, dar puncțiile lombare repetate cresc frecvența identificării. • Culturile din LCR sunt diagnostice în până la 80% din cazuri. • Testele molecular-genetice pot fi pozitive.

	determină o priză de contrast intensă și omogenă a cisternelor de la bază, extinsă la nivelul scizurilor silviene și a șanțurilor corticale) Aspecte imagistice ale tuberculomului: se prezintă ca o leziune corticală sau subcorticală, unic sau multiplu, rotund sau polilobat, cu aspect de ciorchine de strugure, spontan izo discret hiperdens, rar calcificat, cu priză de contrast nodulară sau inelară, înconjurat de edem.		
Tuberculoza genito-urinară	- Tuberculoza genitală este diagnosticată mai frecvent la femei decât la bărbați. La femei, ea afectează trompele uterine și endometrul și poate induce infertilitate, dureri pelvine și tulburări menstruale - Predomină simptomele locale - Manifestări frecvente: ✓ polakiuria; ✓ disuria; ✓ hematuria; ✓ durerea în flanc. Totuși, pacienții pot fi asimptomatici, iar boala poate fi descoperită doar după ce s-au constituit leziuni distructive severe ale rinichilor. - Urografia i/v este utilă pentru diagnostic	Sumarul de urină este patologic în 90% din cazuri, evidențiindu-se piurie și hematurie. Demonstrarea unei piurii cu uroculturi negative și urină acidă crește suspiciunea de tuberculoză.	- Culturile efectuate din trei probe matinale de urină furnizează un diagnostic definitiv în aproape 90% din cazuri. - Testul Xpert MTB/RIF nu se utilizează pentru examinarea urinei.
Tuberculoza abdominală	Forma comună este TB peritoneală și a nodulilor limfatici, urmată de localizările în intestinul subțire și cec. - Manifestări frecvente la debut: ✓ durerea abdominală, uneori similară celei asociate cu apendicita; ✓ diareea; ✓ constipația; ✓ hematochezia;	- Având în vedere că în majoritatea cazurilor se impune tratamentul chirurgical, diagnosticul poate fi stabilit prin examen histologic și prin realizarea de culturi din probele prelevate intraoperator. - Laparoscopia sau laparotomia prezintă implicarea peritoneală difuză. - Lichidul peritoneal exudativ:	- Cultura și testele molecular-genetice ale biopstatelor peritoneale sunt deseori pozitive - Cultura și testele molecular-genetice ale lichidului peritoneal sunt adesea negative.

	✓ palparea unei formațiuni abdominale. • În afectarea peretelui intestinal: ✓ febră; ✓ scăderea ponderală; ✓ transpirații nocturne. • Ulcerațiile și fistulele pot simula boala Crohn • Fistulele anale trebuie să conducă la o evaluare în vederea detectării tuberculozei rectale • Prezența durerilor abdominale nespecifice, a febrei și ascitei trebuie să crească suspiciunea de peritonită tuberculoasă Notă. CT poate avea prezentări variate, dar prezintă implicarea difuză și mărirea ganglionilor limfatici.	✓ gradientul de albumină ascita/ser de <1,1 g/dl; ✓ concentrație scăzută de glucoză și LDH; ✓ predominarea limfocitelor; ✓ adenozin-dezaminază (ADA) crescută.	
Tuberculoza pericardică, pericardita tuberculoasă	• Apare frecvent la pacienții infectați cu HIV. • Debutul poate fi subacut, uneori acut cu: febră, durere retrosternală, zgomote cardiace asurzite și frecătură pericardică. • În multe cazuri se poate acumula eventual un revărsat, simptomele cardiovasculare și semnele de tamponadă cardiacă manifestându-se în cele din urmă. • Revărsatul hemoragic este frecvent. • Examenul radiografic, completat de cel ecocardiografic pune în evidență o cantitate mare de lichid în cavitatea pericardică. Radiologic: arcuri estompate, cord în carafa (>200 ml). • Ecocardiografia determină: prezența de lichid = spațiu fără ecou între pericard și endocard; cantitatea de lichid și pericardul îngroșat.	• Revărsatul, evidențiat pe radiografia toracică, este de natură exsudativă și are un număr mare de leucocite (predominant mononucleare); ✓ proteine lichid/proteine ser >0,5; ✓ LDH lichid/LDH ser >0,6; ✓ glucoza scăzută față de cea din ser; ✓ adenoindeaminaza (ADA) crescută. • O valoare de 200 pg/l a IFN-γ are sensibilitate și specificitate de 100% în diagnosticul pericarditei tuberculoase. • Examenul histopatologic din fragmente biotice de pericard, cu prezența granuloamelor, pozitiv la circa 70% din cazuri.	• Culturile efectuate din lichid relevă prezența <i>M. tuberculosis</i> în aproximativ 30% din cazuri, pe când biopsia are rezultate superioare. • Prin PCR se poate identifica rapid ADN-ul <i>M.tuberculosis</i> din doar 1 μl de lichid pericardic.

Tabelul 9. Criterii de diagnostic în TB copilului (de suspiciune, probabilitate și de certitudine) [8,13, 16, 20, 21].

De suspiciune:
• Copil contact cu o sursă confirmată sau suspectată de TB. • Orice copil care nu se reface complet după rujeolă sau tuse convulsivă. • Orice copil care prezintă scădere în greutate, febră și tuse, simptome care nu au răspuns la tratamentul cu antibiotic administrat pentru presupusa afecțiune respiratorie nespecifică. • Orice copil cu adenopatie superficială nedureroasă. • Orice copil cu proces inflamator cronic de orice localizare (articulații, căile urinare, intestin, g/l periferici, etc.), care nu cedează pe fondal de tratament nespecific.
De probabilitate:
Un caz suspect la care se adaugă: • Test tuberculinic pozitiv (> 10 mm la copii vaccinați BCG*; > 5 mm la copii nevaccinați BCG*). • Aspect radiologic sugestiv. • Rezultat BAAR pozitiv la examenul microscopic*. • Examen histopatologic sugestiv pentru TB. *Microscopia pozitivă pentru BAAR poate fi realizată și de alți germeni acido – alcool - rezistenți.
De certitudine:
• Xpert MTB/RIF pozitiv. • Identificarea <i>Mycobacterium tuberculosis complex</i> prin culturi.

Notă. Se recomandă ca diagnosticul de TB să fie acceptat, dacă au fost identificate măcar 3 criterii de probabilitate. Chiar și în această situație diagnosticul de TB rămâne tot de „probabilitate“. Singurul criteriu de certitudine este **identificarea MBT prin cultură**.

C.2.4.3. Investigații paraclinice.**Tabelul 10. Investigațiile paraclinice necesare pacientului cu TB în funcție de nivelul acordării asistenței medicale.**

Investigații paraclinice	Semne sugestive pentru TB	Nivelul acordării asistenței medicale		
		AMP	Nivelul consultativ	Staționar
Examenul radiologic OCT	Prezența: • infiltrației; • semnelor distructive ale țesutului pulmonar; • GL intratoracici majorați; • tuberculomului; • semnelor de pleurezie; • fibrozei pulmonară etc.; • semnelor de destrucție; • osteoporozei; • artritei.	O	O	O
Examenul radiologic al diverselor segmente ale aparatului locomotor: (coloanei vertebrale, articulațiilor, oaselor)	Semne sugestive pentru procese inflamatorii cu/sau fără destrucție.	R	O	O
Examenul radiologic al organelor abdominale sau genito-urinare cu contrast		R	R	O
Analiza sputei sau a altor lichide biologice la BAAR prin microscopie (cel puțin 2 probe)	• În evoluția clasică – sputa la BAAR pozitivă. • Coinfecția TB/HIV - sputa la BAAR pozitivă. • TB MDR - sputa la BAAR pozitivă. • În TB EP – lichidele biologice pozitive la BAAR.	O	O	O
Analiza sputei sau a altor lichide biologice la MBT, metoda culturală cu TSM și metode molecular-genetice	• Depistarea MBT în lichidele biologice. • TB MDR – depistarea tulpinilor de MBT drogrezistente.	R	O	O

Investigații paraclinice	Semne sugestive pentru TB	Nivelul acordării asistenței medicale		
		AMP	Nivelul consultativ	Staționar
Testul cutanat la Tuberculinum* - în cazul în care organismul este infectat cu MBT, injectarea intradermică a 2UT PPD produce o reacție inflamatorie, dovadă a hipersensibilității de tip întârziat – hipersensibilitate tuberculinică. [36]	Negativă: - prezența numai a unui punct la locul inoculării Tuberculinum*; - prezența hiperemiei; - prezența papulei până la 4 mm (inclusiv) la cei nevaccinați și până la 9 mm (inclusiv) la cei vaccinați. Pozitivă: - prezența papulei de la 5 mm la cei nevaccinați și de la 10 mm la cei vaccinați, respectiv până la 16 mm (inclusiv) la copii și până la 20 mm (inclusiv) la maturi. Hiperergică: - diametrul papulei – 17 mm și mai mare la copii și adolescenți; 21 mm și mai mare la maturi; - reacția veziculonecrotică; - limfangită și/sau adenopatia regională.	O	R	O
HRCT este indicată în cazul: ✓ Necesității diagnosticului diferențiat. ✓ Aprecierii necesității tratamentului chirurgical. ✓ Suspecției TB P, TB EP sau TB generalizate. ✓ Statut HIV pozitiv al suspectului.	- Semne de procese infiltrative, diseminate sau destructive în țesutul pulmonar. - Mărirea GL intratoracici. - Semne de pleurezie. - Semne de leziuni ale aparatului locomotor, tractului digestiv, sistemului genito-urinar, sistemului nervos.	R	O	O

Investigații paraclinice	Semne sugestive pentru TB	Nivelul acordării asistenței medicale		
		AMP	Nivelul consultativ	Staționar
FBSD se efectuează pentru: ✓ Vizualizarea și aprecierea stării mucoasei bronșice. ✓ Prelevarea de probe pentru examinarea ulterioară: citologică, microbiologică, micologică. ✓ Biopsia mucoasei bronșiale. ✓ Efectuarea lavajului bronșial. ✓ Diagnosticul diferențial cu alte patologii. ✓ Tratatamentul unor complicații.	FBSD identifică extinderea (difuză sau parțială) și gradul procesului inflamator: Gradul I – mucoasa bronșică roză-pal, acoperită cu mucus, nu sângerează, submucos se vizualizează desenul vascular evidențiat; Gradul II – mucoasa bronșică hiperemiată, îngroșată, sângerează, este acoperită de secret purulent sau mucopurulent; Gradul III – mucoasa bronșică și a traheei este îngroșată, violacee, sângerează ușor, este acoperită parțial, iar unele bronșii sunt pline de conținut purulent.	R	O	O
Hemoleucograma permite aprecierea activității procesului patologic, evidențiază prezența sindromului policitemic.	Modificările în hemoleucogramă: • Ht >47% la femei și >52% - bărbați - reflectă o hipoxemie cronică • leucocitoza cu devierea formulei leucocitare spre stânga; • limfocitoză; • majorarea nivelului VSH în TB activă; • sindrom policitemic (creșterea numărului de eritrocite; viscozității sanguine, majorarea nivelului hemoglobinei și hematocritului, diminuarea VSH).	O	O	O
Examenul biochimic al sângelui se efectuează pentru identificarea comorbidităților și/sau al gradului afectării țesutului hepatic.	Nivelul majorat al transaminazelor, proteinei C-reactive, glucozei etc.	-	R	O
Investigațiile paraclinice	Semnele sugestive pentru TB	Nivelul acordării asistenței medicale		
		AMP	Nivelul consultativ	Staționar
Coagulograma se efectuează bolnavilor cu procese distructive masive, hemoragii pulmonare sau hemoptizie	Nivelul deviat al indicilor coagulării sangvine	-	R	O

Testul la marcherii HIV se efectuează pentru cazurile suspecte sau confirmate de TB pentru identificarea cazurilor de co-infecție	Testul Elisa la HIV pentru determinarea anticorpilor și antigenelor, antigenul p 24 - pozitiv	O	O	O
Analiza histologică a fragmentelor de țesut în cazul suspiecției TB EP (afectarea sistemului genito-urinar, ficatului etc.)	Depistarea granuloamelor caracteristice pentru procesul tuberculos	-	-	O
Testul ADA (adenozin-dezaminaza) în cazul suspiecției pleureziei TB, TB abdominale	ADA are rol central în proliferarea și diferențierea limfocitelor, în special, a limfocitelor T. Creșterea concentrației ADA >40U/l în lichidul pleural este predictibilă pentru etiologia TB, cu o sensibilitate de 90-100% și o specificitate de 89-100%. Specificitatea crește când ADA >50 U/l, iar raportul limfocite/neutrofile este mai mare de 0,75. Creșterea concentrației ADA >39U/l în lichidul peritoneal poate fi cauzată de TB. Notă. Sensibilitatea ADA în lichidul peritoneal este considerabil mai mică la pacienții cu ciroză. Pacienții HIV infectați și pacienții care deja primesc medicamentele antituberculoase TB pot avea niveluri mai mici de ADA.	-	-	O
Sumarul urinar	De obicei, este neinformativ. Uneori, la debutul patologiei: ✓ proteinurie; ✓ elemente unice de leucocite și eritrocite. Schimbările apărute sunt un indiciu pentru a suspecta un proces specific în rinichi.	O	R	O
Notă. O – examinare obligatorie, R – examinare recomandată.				

Caseta 21. Recomandări pentru colectarea materialului de diagnostic pentru examen microbiologic [8].

Pentru a identifica *M. tuberculosis*, este foarte importantă colectarea corectă a materialului de diagnostic pentru examen microbiologic (în special pentru Xpert MTB/RIF® și cultură). Dacă poba este colectată incorect, poate rezulta ca *M. tuberculosis* să nu fie detectate și/sau detectate alte bacterii cu care a fost infectată proba (inclusiv micobacterii non-tuberculoase). De câte ori este posibil, probele trebuie colectate întotdeauna înainte de începerea tratamentului TB.

Pentru colectarea corectă a materialului de diagnostic, sunt necesare următoarele:

- Colectați probe la momentul optim (de exemplu, spălare gastrică devreme dimineața, pe stomacul gol, înainte ca bebelușul să înceapă să se miște; sputa indusă trebuie colectată la 2-4 ore după mâncare; expectorație dimineața).
- Încercați întotdeauna să colectați cantitatea optimă de material, care depinde de tipul de eșantion colectat; cu cât cantitatea de material colectată este mai mare, cu atât rata de detecție este mai mare.
- Folosiți instrumente adecvate (de exemplu, containere sterile și sigilate pentru colectarea probelor). Dacă eprobele (de exemplu, sputa) trebuie centrifugate, este de preferat să le colectăm direct în tuburi de centrifugă de 50 ml (Falcon), pentru a nu le transfera dintr-un recipient în altul.
- Evitați infecția selectând doar acele lichide / țesuturi de care aveți nevoie, urmând toate principiile de bază ale sterilității.
- Nu folosiți soluție salină sau alte soluții care pot conține conservanți care distrug micobacteriile, nu plasați probe de biopsie în formaldehidă și neutralizați suc gastric dacă colectați lavaj gastric.
- Dacă este posibil, colectați probe înainte de administrarea medicamentelor antituberculoase. Acest lucru nu este posibil dacă copilul este în stare critică, dar trebuie făcut totul pentru a colecta material de diagnostic cât mai curând posibil.
- Fiecare probă trebuie marcată (numele complet, tipul materialului de diagnostic, data și ora prelevării). Asigurați-vă că marcajul este pe recipient și nu pe capac.
- Livrați eșantionul în laborator cât mai curând posibil.
- Asigurați condiții de depozitare adecvate (temperatura rece, ideal în intervalul 5-15°C) între prelevare și livrare în laborator.
- Dacă transportul este întârziat, introduceți proba în frigider (ideal la o temperatură de 1-5°C); pentru studii moleculare (PCR), proba poate fi congelată.
- Împachetați fiecare probă într-o pungă etanșă pentru transport.

Tabelul 11. Materialul de diagnostic colectat din tractul respirator și condițiile de utilizare a acestora [8].

Material de diagnostic	Scurtă descriere a procedurii de colectare	Vârsta recomandată	Volumul minim recomandat pentru efectuarea examinării *	Cel mai bun moment pentru colectare	Note / Sfaturi practice
Sputa expectorată spontan	Expectorarea sputei fără inhalare prealabilă cu soluție salină	> 5 ani	3 ml	Dimineața devreme	Dacă copilul nu poate expectora sputa de calitate adecvată în cantitate suficientă, luați în considerare colectare sputei indusă
Sputa indusă	Expectorarea sputei după inhalare cu soluție salină printr-un nebulizator	La orice vârstă	3 ml	Dimineața devreme	Dacă bebelușul nu poate expectora sputa (copii sub 5 ani), luați în considerare aspirația faringo-laringiană.
Aspirat gastric	Aspirația nazogastrică a sucului gastric, care conține spută înghițită	<7 ani	5 ml	Dimineața devrem înainte ca copilul să se ridice din pat	După ce se trezește, când copilul se așează sau se ridică, începe peristaltismul, stomacul este golit treptat și, astfel, este dificil de colectat volumul necesar.
Lavaj gastric	Instilare de soluție nazogastrică pentru a spala sputa aderentă la pereții stomacului	<7 ani	10 ml	Dimineața devreme	Se recomandă numai dacă nu se pot obține chiar 3 ml de aspirat gastric.
Lavaj bronhoalveolar	Bronhoscopie	La orice vârstă	3 ml	În orice moment	Frecvența detectării într-un probă de spălări bronhoalveolare nu este mai mare decât într-o serie de spute induse sau aspirat gastric/lavaj gastric.
Aspirat nazofaringian	Aspirarea nazofaringiană din nazofaringe pentru a colecta secreția din tractul respirator superior, dar este posibilă și colectarea secreției din tractul respirator inferior, stimulând reflexul de tuse	<7 ani	2 ml	Necunoscut, dar posibil atunci când colectarea materialului de diagnostic se face dimineața, rata de detectare este mai mare	De regulă, rata de detectare în aspiratul nazofaringian este aceeași sau mai mică decât în sputa indusă sau aspirat gastric / lavaj gastric, iar acest material poate fi o alternativă bună la aceste metode de obținere a sputei.

Notă: *Acele valori reflectă volumul minim recomandat; cu creșterea volumului, frecvența de detectare va crește și ea.

Tabelul 12. Tipuri de materiale de diagnostic colectate nu din tractul respirator și specificul utilizării acestora [8].

Material de diagnostic	Scurtă descriere a procedurii de colectare	Vârsta recomandată	Volumul minim recomandat pentru efectuarea examinării *	Cel mai bun moment pentru colectare	Note/Sfaturi practice
Masele fecale	Probele de masele fecale luate la întâmplare, care au fost în contact cu urina după defecare în vasele curate și uscate	Orice vârstă	1 lingură (5 g)	În orice moment	Frecvența de detectare în masele fecale în timpul microscopiei și culturii este mai mică în comparație cu sputa și aspiratul gastric/lavajul gastric. Cu toate acestea, apar date importante, care sugerează că, după o simplă dezinfectare, examinarea prin Xpert a maselor fecale poate asigura aceeași rată de detecție ca și în cazul aspiratului gastric, dar primirea materialului de diagnostic este mult mai puțin invazivă.
Lichidul cefalorahidian (LCR)	Puncția lombară	Orice vârstă	2 ml	În orice moment	Se dă a treilea sau a 4-lea eprubetă pentru însămânțare pentru a reduce probabilitatea de infecție prin microflora pielii
Lichid seros și țesuturi **	Aspirați lichidul seros după o biopsie a țesutului seros	Orice vârstă	1 ml	În orice moment	Rata de detecție este mult mai mare la examinarea țesuturilor în comparație cu lichidul. Utilizarea markerilor biochimici este utilă în toate lichidele.
Urina	Porțiunea medie de urină după toaleta organelor genitale externe	Orice vârstă	2 ml	La prima urinare dimineată	Rata de detecție este scăzută, cu excepția tuberculozei tractului urinar. Studiile pentru detectarea antigenului LAM sunt foarte sensibile la persoanele infectate cu HIV cu imunitate grav compromisă. Trebuie menționat că există dovezi din ce în ce mai mari că un test de urină LAM este util în diagnosticul de TB la copii sau persoane care trăiesc cu HIV cu un număr scăzut de CD4.
Sânge	Flebotomie	Orice vârstă	5 ml	În orice moment	Rata de detecție este foarte mică; utilizat la pacienții infectați cu HIV în stare gravă.

Biopsia de aspirație cu acul fin	Biopsie de aspirație cu acul fin, în funcție de tipul țesutului și situația clinică	Orice vârstă	În funcție de tip	În orice moment	Poate fi utilă, deoarece parametrii patologici indicativi de tuberculoză pot fi folosiți pentru a face un diagnostic. Vă rugăm să rețineți că aceste date se aplică numai biopsiei și nu colectării lichidelor cu un ac subțire de aspirație.
Măduva osoasă	Măduva osoasă punctată	Orice vârstă	1 ml	În orice moment	Luați în considerare colectarea punctatului de măduvă osoasă la copii cu o formă diseminată a bolii. Este necesar să se examineze materialul pentru alți agenți patogeni, în special la copiii infectați cu HIV.

Notă: ** Lichidul seros include pleura, pericardul, cavitatea abdominală, membrana sinovială.

C.2.4.4. Diagnosticul diferențial.

Tuberculoza nu are simptome patognomice exclusive și este caracterizată printr-un polimorfism clinic, radiologic și morfopatologic. Multitudinea manifestărilor clinice este condiționată de dereglările funcționale ale diferitor sisteme și se îmbină cu semnele locale, provocate de modificările specifice și paraspecifice, provocând un tablou clinic pestriț cu predominarea unor sau altor semne clinice.

Tabelul 13. Diagnosticul diferențial al opacităților hilare [2, 3, 7, 11, 15, 16, 30, 51, 60, 69].

Substrat morfologic	Afecțiune	Elemente de diferențiere
Vasculare	Variante anormale ale arterei sau venei pulmonare principale. Vase pulmonare ectatice. Șunturi stânga/dreapta (DSV/DSA). Hipoplazia pulmonară cu anevrismul arterei pulmonare principale.	Examen radiologic, HRCT cu contrastare. IDR Mantoux 2 UT Ecocardiografie Doppler. QuantiFERON-TB
Ganglionare (adenopatiile hilare)	Adenopatii nespecifice: bacteriene, virale, bacterii atipice, micotice și parazitare.	Examenul radiologic în două incidențe. HRCT cu contrastare. Examen microbiologic. IDR Mantoux 2 UT. QuantiFERON-TB. Remitere rapidă sub tratament etiologic.
	Tumorale: bronhopulmonare primitive, limfosarcomul; metastatice, limfomul Hodgkin, leucemii.	Bronhoscopie. Examen histopatologic. Examen hematologic.
	Sarcoidoza	Examenul radiologic, HRCT cu contrastare. Afectare concomitentă cutanată, oculară, osteoarticulară, neurologică. Angiotensinconvertaza. Biopsii transbronșică și a altor organe afectate cu examinare histopatologică
	Fibroza interstițială difuză	Clinic: dispnee progresivă marcată și febră. Modificări funcționale restrictive. Biopsia pulmonară, lavajul bronho-alveolar (LBA) - aspect specific. HRCT cu contrastare.
	Hemosideroza pulmonară idiopatică	Triada clinică: 1. anemie; 2. hemoptizie; 3. infiltrate pulmonare. Aspectul clinic (asocierea sindromului anemic sever cu manifestări pulmonare – hemoptizia. Aspectul paraclinic: anemie severă, microcitară, hipocromă hiposidermică;

		Modificări radiologice pulmonare – aspect de „geam mat” sau de „aripi de fluture”. Spută - se determină seiderofagi.
Infecții bronho-pulmonare	Pneumonii cu localizare hilară și perihilară	Examen microbiologic. Remitere rapidă sub tratament etiologic.
Opacități proiectate în hil prin suprapunerea unor structuri anatomice de vecinătate	Tumori mediastinale Hipertrofie de timus Anevrism de aortă ascendentă Deformări vertebrale	Bronhoscopie. Examen radiologic în 2 incidente. Ecocardiografie Doppler. HRCT. TS.

Caseta 22. Diagnostic diferențial.

În general, evidențierea *M.tuberculosis* în diversele produse patologice permite stabilirea diagnosticului de tuberculoză. În cazul tuberculozelor *M.tuberculosis* negative acestea trebuie diferențiate de:

Tonsilită cronică	• Angine repetate în anamneză. • Perioade de remisie îndelungată (tonsilita cronică). • Examenul cavității bucale: amigdale hipertrofiate, acoperite cu exsudat pultaceu albicios, cremos, punctiform; sialoree. • Examenul ganglionilor limfatici regionali: măriți în dimensiuni, dureroși la palpare.
Reumatism	• Dureri în regiunea precardiacă. • Artralгии. • Date obiective care confirmă afectarea aparatului cardiovascular: atenuarea băților cardiace, suflul sistolic etc. • Leucocitoză, monocitoză, mărirea VSH. • Probe reumatice pozitive.
Hepatocolecistopatii	• Dureri apărute pe nemâncate sau postprandial. • Fenomene dispeptice. • Hepatomegalie. • Dureri la palpare. Notă. Diagnosticul trebuie completat prin efectuarea colecistografiei, sondajului duodenal, investigațiilor de laborator.
Pielonefrită	• Diagnosticul se stabilește în baza examenului instrumental și de laborator. Notă. De importanță primordială este efectuarea examenului microbiologic al urinei la flora nespecifică.
Hipertireoză	• De obicei, la copii în perioada prepubertară. • Subfebrilitate. • Caracter monoton al curbei de temperatură. • Pierderea ponderală nu este obligatoriu condiționată de micșorarea poftei de mâncare. • Examen obiectiv: mărirea glandei tiroide, exoftalm, adinamie, astenizare. • Metabolismul bazal mărit.

Invazii parazitare (Helmintiaze)	• Greață, vomă. • Bruxism. • Sialoreie. • Discomfort în regiunea epigastrală. • Temperatură normală. • Eozinofilie marcată. • Infiltrate eozinofilice în plămâni. Notă. Pentru confirmarea diagnosticului este necesar de efectuat analiza serologică la parazitoze intestinale; examenul maselor fecale la ouă de helminți.
Subfebrilitate de durată	• Infecții cronice: ✓ subfebrilitate cu caracter monoton; ✓ mai frecvent la copiii predispuși la reacții alergice; după suportarea infecțiilor banale; după vaccinări profilactice. • Intoxicație tuberculoasă: ✓ curba de temperatură cu caracter dezechilibrat pe parcursul zilei. Notă. Termoneuroza este o variantă a vegetodistoniei.
Pneumonii	• Debut acut. • Febră. • Leucocitoză • Răspuns bun la tratament antibiotic. • Evoluție radiologică favorabilă. Notă. La pacienții HIV + Pneumonia cu Pneumocistis carinii poate îmbrăca aspectul clinic al unei tuberculoze, de aceea sunt necesare investigații suplimentare (examen bronhoscopic cu lavaj bronhoalveolar și evidențierea Pneumocistis).
Bronșiectazii	• Tuse cu expectorație purulentă în cantitate mare. • Leucocitoză. • De regulă, primele semne apar pe fundal sau după maladii respiratorii acute. • Auscultativ – raluri buloase de diferit calibru. • Examenul radiologic OCT relevă semne de bronșită și/sau bronșiectazii. Notă. Necesită examen bronhoscopic completat ulterior de examenul prin HRCT.
Cancer pulmonar	• Imagine radiologică cavitară/nodulară. Notă. Este obligatoriu examenul bronhoscopic, completat ulterior de examenul prin HRCT.
Abces pulmonar	• Tuse cu expectorații purulente în cantitate mare. • Imagine radiologică cavitară. • Leucocitoză. Notă. Necesită examen bronhoscopic, completat ulterior de examenul prin HRCT.
Astm bronșic	• Debutază preponderent în copilăria fragedă sau în adolescență. • Debutul frecvent precedat de alte semne atopice: dermatită atopică, rinită alergică etc. (marșul atopic). • Anamneza alergologică pozitivă la membrii familiei. • Prevalează accesile nocturne și/sau matinale.

	- Eozinofilie sangvină și/sau în spută. - Majorarea nivelului imunoglobulinei (Ig) E totale și/ sau Ig E specifice cu alergeni în serul sangvin. - La spirometrie - semne de obstrucție, reversibilă după administrarea preparatelor bronholitice. - Examen radiologic OCT: la debutul bolii - fără modificări, în evoluția îndelungată – semne de emfizem pulmonar, pneumoscleroză bazală.
--	--

Tabelul 14. Diagnosticul diferențial al complexului tuberculos primar în stadiul pneumonic cu pneumonie.

Criterii	Tuberculoza	Pneumonia
Debutul	Lent	Acut Precedează bronșita, amigdalita
Temperatura	Subfebrilă, sau febrilă în orele serii. Diferența între seară și dimineață mai mare > de 1°C	Febrilă, de tip continuu
Tusea	Neînsemnată, cu expectorații mici	Pronunțată, cu expectorații sero-purulente
Contact cu bolnav de TB	Da	Nu
Starea generală	Frecvent satisfăcătoare	Gravă
Herpes labial și nazal	Nu	Da
Datele auscultative	Sarace	Raluri multiple
Localizarea procesului	Segmentele apicale, anterioare	Segmentele bazale, frecvent bilateral
Hemoleucograma	Leucocitoză moderată cu deviere spre stânga. Limfocitopenie. VSH puțin accelerată.	Leucocitoză pronunțată cu deviere spre stânga. VSH accelerată.
Xpert MBT/RIF	Pozitiv	Negativ
BAAR în spută	Pozitiv	Negativ
Tratamentul nespecific	Ineficient sau dinamica negativă a maladiei	Dinamica maladiei pozitivă

Tabelul 15. Diagnosticul diferențial al LCR.

Caracteristica LCR	Norma	Meningita TB	Meningita virală	Meningita bacteriană
Culoarea	Incolor	Incolor	Incolor	Galben-verzuie
Transparența	Transparent	Opalescent	Transparent	Turbure
Presiunea (mm H ₂ O)	80-200	250-300	250-300	400
Proteine (g/l)	0,15–0,33 (sau mai puțin de 1% din concentrația proteinelor serice)	1,0–4,0	0,66–1,0	1,0–5,0
Celule (1 ml)	5-7	200-700	300-900	1000–25000
limfocite	5	60–70%	80%	15%
neutrofile	2	30–40%	20%	85%

Glucoza (mmol/l)	3,3-4,4 mmol/l (sau $\geq 60\%$ din concentrația glucozei plasmatice)	< 50% din concentrația glucozei plasmatice	norma	< 50% din concentrația glucozei plasmatice
Cloruri (g/l)	7,0 – 7,5	2,0 – 3,0	7,0	7,0
Reacția Pandy	0	+++	0/+	+++
Pânză de fibrină	Nu	Frecvent „pânză de păianjen”	Rar	Rar
Examenul microbiologic <i>M.tuberculosis</i>	Negativ	50% de cazuri pozitive	Negativ	Negativ
XpertMTB/RIF	Negativ	Pozitiv	Negativ	Negativ

Tabelul 16. Elemente de diagnostic diferențial în pleurezia TB.

Etiologie	Clinic	Radiologic	Aspect lichid	Proteine g/l	LDH UI/l	Glucosa mmol/l g/l în ser sau lichid pleural	Alte teste	Diagnostic pozitiv
Tuberculoza	Acut sau insidios Febră Tuse Junghi	Lichid moderat Unilateral Mobil Leziuni parenchima-toase (30%)	Seros 5000 limfocite/ml Limfocite > 80% în perioada de stare (la debut predomină pmn, iar la vindecare eozinofilele)	> 30 g/l	700 LDH pleural/LDH seric > 0,6	Egală sau 0,60 (1,1 mmol/l)	Lizozimul ADA > 40 U/l	Granulom tuberculos la biopsie (lichid sau fragment). Test Xpert MBT/RIF pozitiv. Microscopia lichid pozitivă. Cultură lichid pozitivă.
Mycoplasma	Acut Tuse Cefalee Mialgii	Lichid moderat Unilateral Infiltrat pulmonar în lobii inferiori	Seros 600-6000 Monocite	18-49	700	Egală	Cultura pozitivă în spută sau lichid	Cultură lichid pozitivă. Efect pozitiv la tratament cu Erythromycinum.
Virală	Acut Dureri toracice după Sindrom viral	Lichid puțin, localizat unilateral Infiltrat pulmonar (±) Adenopatie hilară (±)	Seros până la 6000 Mononucleare	32-49	700	Egală	Serologie pozitivă	Resorbție rapidă.
Parapneumonică	Pneumonie	Lichid moderat de aceeași parte. Tendință spre închistare.	Tulbure sau purulent 20 000 (200-100 000) pn	45	1000	0,40	Hemocultură	Supurație bacteriană. Lichid ph mic. Glucoză. Lactatdehidrogenază.

Neoplazică	Principală cauză de pleurezie la adulții peste 60 de ani Insidios Dispnee Tuse Scădere în greutate	Unilaterală Bilaterală Evoluează cu lichid în cantitate mai mare și cu tendință de refacere rapidă după evacuare	Seros sau hemoragic 2500-4000 Mononucleare	40 (18-20)	300	Egală sau 0,60 (1,7 mmol/l)	Citologie Bronhoscopie Alte biopsii	Citologie Biopsie pleurală Alte localizări Celule mezoteliale alterate („inel cu pecete”), celule neoplazice, hematii
Mezoteliom	Bărbați mai tineri de 60 de ani (asbest) Dureri toracice Dispnee	Abundentă Unilaterală Ct: pleura viscerală cu îngroșări neregulate (boseluri)	Seros sau hemoragic 5000 Mononucleare	35-55	600	Egală sau 0.60 (3,9 mmol/l)	Acidum hialuronicum în lichid	Examen histologic fragment Acidum hialuronicum
Pancreatică	Dureri abdominale Vărsături Febră	Unilaterală sub (60%) Bilaterală (10%)	Tulbure ± hemoragic 1000-50000 pn	Exsudat	Exsudat	Egală	Amilază serică	Amilază Lichid pleural

Caseta 23. Pașii obligatorii în conduita pacientului cu TB [3, 5, 6, 8, 13, 16, 18, 20, 49]

- Estimarea riscului.
- Determinarea severității TB.
- Investigarea obligatorie privind criteriile de spitalizare.
- Diagnosticul maladiilor concomitente (DZ, IReC, insuficiența cardiacă, neoplazii, narcomanie, deficit ponderal, infectia HIV etc.).
- Elaborarea unui algoritm de tratament individual.

C.2.4.5. Criteriile de spitalizare.**Tabelul 17. Spitalizarea și externarea pacienților cu tuberculoză în staționarele de ftiziopneumologie.**

Criterii pentru spitalizare	Criterii pentru externare
• Toți copii și adolescenții cu tuberculoză activă pentru faza intensivă a tratamentului. • Toți copiii cu complicații postvaccinale BCG* cu evoluție medie și gravă. • În cazuri unice de condiții agravate la domiciliu sau toleranță dificilă la medicamentele antituberculoase, tratamentul se va efectua integral în condiții de staționar.	• Lichidarea sindromului de impregnare infecțioasă. • Lichidarea sindromului bronhopulmonar. • Conversia sputei.
Internarea bolnavilor se va realiza în:	Prin intermediul:
Instituția medicală:	
• Secția copii IMSP SCMF mun. Chișinău.	• Secția consultativă a IMSP IFP „Chiril Draganiuc”. • Ftiziopneumologul din cadrul AMT

C.2.5. Tratamentul și monitorizarea pacienților cu tuberculoză.**Caseta 24. Tratament medicamentos antituberculos: scop și obiective.**

- Vindecarea pacienților TB.
- Reducerea riscului de dezvoltare a recidivelor.
- Prevenirea deceselor.
- Prevenirea dezvoltării și transmiterii TB drogrezistente.
- Prevenirea complicațiilor.
- Reducerea transmiterii TB altor persoane.

Caseta 25. Tratament medicamentos antituberculos: principii generale.

- Administrarea tratamentului antituberculos se va începe numai după colectarea materialului biologic (sputa) pentru efectuarea examenului microbiologic.
- Se va respecta regularitatea și continuitatea asigurării cu medicamente antituberculoase pentru întreaga durată a tratamentului.
- Administrarea medicamentelor antituberculoase se va realiza de către personalul instruit (staționar sau ambulator).
- Administrarea medicamentelor antituberculoase se va realiza sub directă observație (DOT) pe toată durata de tratament.
- Fiecare priză a medicamentelor administrate de către pacientul cu tuberculoză va fi înregistrată în Fișa de tratament TB 01 (caseta 73).

Caseta 26. Particularitățile schemei terapeutice la copil [3, 8, 13, 18, 20, 22, 41, 49].

- Boala este consecința primo-infecției TB.
- Sunt mai frecvente formele extrapulmonare, (în comparație cu alte categorii de vârstă), motiv pentru care se vor folosi medicamente cu penetrabilitate bună în diverse țesuturi și care au capacitatea de a traversa meningele.
- Formele cele mai frecvente de boală sunt cele cu leziuni cazeoase închise și cu un număr relativ mic de MBT.
- La copii infectarea cu MBT rezistentă se produce de la adulți (drogrezistența primară).
- Copilul, în comparație cu adultul, tolerează doze mai mari/kg masa corporală și dezvoltă mai rar reacții adverse. Cele mai frecvente reacții adverse la copil sunt cele hepatice și se înregistrează, în special, la malnutriți, când doza Isoniazidei depășește 10 mg/kg/zi.
- La vârste mici, dozarea este dificilă, deoarece nu există, în general, forme pediatrice pentru medicamentele antituberculoase, motiv pentru care se recurge de multe ori la sfărâmarea pastilei sau pregătirea magistrală a unor suspensii, ceea ce comportă riscul unei biodisponibilități necorespunzătoare.
- Dozele terapeutice trebuie ajustate în funcție de variațiile masei corporale.

C.2.5.1. Tratamentul tuberculozei sensibile.

Tuberculoza sensibilă include cazurile cu tuberculoză care nu au rezistență la niciun medicament antituberculos de linia întâi. TB sensibilă poate fi: prezumtivă (fără rezultate TSM) sau confirmată (cu rezultate TSM).

Caseta 27. Principii generale pentru scrierea schemei și regimului de tratament.

- Pentru indicarea medicamentului anti-TB se va utiliza abrevierea acestuia.
- Fazele de tratament vor fi separate prin bară.
- Numărul indicat înaintea fiecărei faze de tratament va indica numărul de luni de tratament pentru fiecare fază respectiv.
- Medicamentele anti-TB combinare se vor indica în paranteze.

Caseta 28. Principiile tratamentului medicamentos antituberculos.

- Administrarea tratamentului antituberculos se va începe numai după colectarea materialului biologic (sputa) pentru efectuarea examenului microbiologic.
- Regimul de tratament va fi standardizat, se va admite tratament individualizat numai în condiții speciale.
- Regimul de tratament în faza intensivă va include cel puțin **patru medicamente antituberculoase** de linia I.

Caseta 29. Durata tratamentului medicamentos [3, 8, 22, 41, 49].

Tratamentul antituberculos se realizează în două faze: intensivă și de continuare.

- **Faza intensivă** durează **2 luni**, se poate prelungi la indicații clinice:
 - ✓ se administrează 4 preparate antituberculoase;
 - ✓ se poate realiza în condiții de ambulator și/sau în staționar (în funcție de criteriile de internare și de externare);
 - ✓ scopul tratamentului în faza intensivă este: debacilarea rapidă a *M. tuberculosis* și prevenirea apariției rezistenței la medicamentele antituberculoase;
 - ✓ după finalizarea fazei intensive, pacientul cu tuberculoză, de regulă, devine necontagios;

- ✓ în cazul când rezultatul bacteriologic rămâne pozitiv după 2 luni, faza intensivă se va continua cu o lună de tratament.
- **Faza de continuare durează 4 luni:**
 - ✓ se administrează 2 medicamente antituberculoase, în funcție de regimul de tratament indicat;
 - ✓ se efectuează preponderent de către serviciul de asistență medicală primară, în municipii și în centrele raionale poate fi efectuată de către serviciul de ftiziopneumologie;
 - ✓ se efectuează preponderent, în funcție de locul de trai al pacientului;
 - ✓ scopul tratamentului în faza de continuare este de a acționa asupra formelor persistente de MBT, sanarea focarului în organul afectat.
- **Durata de tratament** – de regulă 6 luni, în unele cazuri poate fi prelungită până la 12 luni, în funcție de localizarea afecțiunii, extinderea și evoluția procesului (tabelul 17).

Caseta 30. Tratament medicamentos antituberculos: scheme și regim

Regimul și schemele de tratament cu medicamente antituberculoase de linia I li se vor indica pacienților cu tuberculoză sensibilă prezumtivă (fără rezultate TSM) sau confirmată (cu rezultate TSM) (tabelul 17).

Tratament standardizat – schema și regimul de tratament este similar pentru pacienții din grupuri definite cu TB sensibilă (tabelul 12).

Tratament individualizat – stabilirea și ajustarea schemei și regimului de tratament, luând în considerație condițiile speciale (comorbidități, reacții adverse etc.).

Regimul de administrare a medicamentelor antituberculoase – ZILNIC, pe toată durata tratamentului cu DOT.

Regimul de administrare zilnic condiționează avantajul administrării preparatelor în doze adecvate, mai bine tolerate de pacienți.

Administrarea zilnică a preparatelor antituberculoase se va efectua pe toată durata tratamentului.

Tabelul 18. Doze zilnice ale preparatelor antituberculoase de linia I recomandate la copii.

Vârsta mică influențează metabolizarea medicamentelor: o anumită doză de medicament în mg/kg, atunci când este administrată la un copil (cu vârsta de până la 5 ani), nu poate ajunge la același nivel în sânge, ca atunci când se administrează la un copil mai mare sau adult. Prin urmare, doze mai mari mg/kg sunt necesare la copiii mici pentru a atinge niveluri care se consideră că produc activitatea bactericidă eficace.

Preparatele antituberculoase	Doza și intervalul (mg/kg greutate corporală)	Doza maximă (mg)
Isoniazidum (H)	10 (7-15)*	300
Rifampicinum* (R)	15 (10-20)	600
Pyrazinamidum (Z)	35 (30-40)	
Ethambutolum (E)	20 (15-25)	

Notă.

- ✓ * Limita superioară a intervalului pentru doza de Isoniazidum este valabilă pentru copiii mai mici; cu cât copiii cresc mai mari, limita inferioară a intervalului de dozare devine mai corespunzătoare.
- ✓ Pe măsură ce copiii se apropie de masa corporală de 25 kg, clinicienii pot utiliza dozele recomandate pentru adulți.

Tabelul 19. Scheme și regim de administrare a tratamentului antituberculos.

Tipul de pacienți	Faza intensivă	Faza de continuare
Caz nou • TB pulmonară / TB extrapulmonară • Meningita tuberculoasă / TB osteoarticulară	2 HRZE 2 HRZE	4 HR 10 HR
Caz de retratament: • Recidivă • Pierdut din supraveghere • Eșec terapeutic	6 HRZE	

Notă.

- ✓ La pacienți noi cu tuberculoză pulmonară tratați cu regimul care conține Rifampicinum* pe tot parcursul tratamentului, dacă se găsește un frotiu de spută pozitiv la finalizarea fazei intensive, prelungirea fazei intensive nu este recomandată (recomandare puternică, grad ridicat de dovezi).
- ✓ La populațiile cu niveluri ridicate de rezistență la Isoniazidum cunoscută sau suspectată, pacienții **Caz nou** pot primi HRE în faza de continuare ca alternativă acceptabilă la HR (recomandare condiționată, dovezi insuficiente, aviz al experților).
- ✓ La pacienții care necesită retratamente, regimul de categoria II nu mai trebuie prescris și trebuie efectuate teste de sensibilitate la medicamente pentru a informa alegerea regimului de tratament (declarație de bune practici).
- ✓ La pacienții care necesită retratamente se recomandă un regim de 6 luni de Rifampicinum*, Isoniazidum, Pyrazinamidum și Etambutol (6HRZE). Acest regim este recomandat pe baza opiniei experților. Dozarea de medicamente în funcție de greutatea corporală este aceeași ca în faza intensivă a tratamentului de primă linie. Un test repetat pentru rezistența la Rifampicinum* este recomandat la 2 luni sau dacă tratamentul nu reușește după criteriile obișnuite [3].

Caseta 31. Monitorizarea și evaluarea rezultatelor de tratament

- Pacienții cu tuberculoză care urmează cura de tratament trebuie supuși monitorizării pentru evaluarea răspunsului la tratament prin:
 - ✓ determinarea administrării regulate a medicamentelor antituberculoase;
 - ✓ aprecierea toleranței la medicamentele antituberculoase și reacțiilor adverse;
 - ✓ persistența și/sau reapariția simptomelor pentru tuberculoză;
 - ✓ determinarea întreruperilor la tratament.
- Monitorizarea cu regularitate a pacientului va permite ajustarea la necesitate a tratamentului medicamentos, prescrierea tratamentului adjuvant etc.
- Personalul care administrează tratamentul sub directă observație va fi instruit să recunoască reapariția noilor simptome sugestive TB, apariția reacțiilor adverse sau întreruperilor de tratament cu raportare imediată MF și/sau FP.

C.2.5.1.1. Monitorizarea tratamentului TB sensibilă.

Rezultatele tratamentului la copii sunt, în general bune, cu condiția că tratamentul începe prompt și aderența se menține până la finalizare. Riscul apariției reacțiilor adverse grave la copii în asociere cu utilizarea schemelor de tratament recomandate este foarte mic.

Caseta 32. Criterii de evaluare a tratamentului antituberculos la copii.

- În mod ideal, fiecare copil trebuie evaluat, cel puțin la următoarele intervale:
 - ✓ la 2 săptămâni după inițierea tratamentului;
 - ✓ la sfârșitul fazei intensive;
 - ✓ la fiecare 2 luni, până la încheierea tratamentului.

Evaluarea trebuie să includă, cel puțin:

- ✓ evaluarea simptomelor;
- ✓ evaluarea aderenței pacienților la tratament;
- ✓ apariția reacțiilor adverse;
- ✓ măsurarea masei corporale.
- Dozele trebuie ajustate la orice creștere în greutate.
- Aderarea trebuie să fie evaluată prin revizuirea fișei de tratament.
- O probă de spută pentru microscopie la 2 luni de la inițierea tratamentului trebuie obținută de la orice copil care a fost cu frotiu-pozitiv la diagnostic.
- Un copil care nu răspunde la tratamentul anti-TB necesită evaluare mai departe. Acest copil poate avea TB drogerezistentă, o complicație neobișnuită a TB pulmonare, o boală pulmonară de altă etiologie sau probleme cu aderența la tratament.

Tabelul 20. Tipuri de monitorizare.

Tip	Modalitate/ frecvența
Monitorizarea clinică	În timpul fazei intensive – zilnic , dacă pacientul este spitalizat și cel puțin o dată pe săptămână , dacă urmează tratament în condiții de ambulator, până când tratamentul va fi bine tolerat de către pacient (stabilizat), apoi lunar. În timpul fazei de continuare - lunar și la necesitate, în caz de indicații medicale.
Aderența la tratament și toleranța	Se va aprecia zilnic de către personalul care asigură DOT sau de către medic, după caz. Personalul care asigură zilnic tratamentul direct observat (DOT) semnalează medicului MF și/sau FP despre orice probleme medicale depistate la pacient între consultări.
Monitorizarea microbiologică	Vezi tabelul 19.
Evaluarea masei corporale	La inițierea tratamentului, apoi lunar (sau la necesitate, după caz).
Evaluarea înălțimii	La inițierea tratamentului (pentru aprecierea IMC).
Monitorizarea radiologică	• La inițierea tratamentului • La finele fazei intensive • La finele tratamentului Notă. În unele cazuri, la necesitate, după indicații medicale, în funcție de severitatea și dinamica procesului.
Monitorizarea și înregistrarea reacțiilor adverse	Instruirea pacienților și a personalului care asigură DOT întru recunoașterea simptomelor reacțiilor adverse și comunicării la apariția acestora medicului MF și/sau FP.

Tabelul 21. Monitorizarea microbiologică.

Tip pacient	Perioada de examinare	Pașii pentru examinare:
Caz nou Caz de retratament	2 luni	- Examenul microscopic. - În caz că rezultatul la microscopie va fi negativ, se va efectua examenul prin metoda cultură (metoda LJ). - În caz că examenul microscopic va fi pozitiv, se va efectua examenul prin metode molecular-genetice (MTBDRplus ver 2.0) și culturală (MGIT). - În caz că rezultatul va fi pozitiv prin metoda culturală, se va efectua testul TSM pentru aprecierea sensibilității la medicamentele de linia întâi.
	3 luni	Se va repeta examenul microscopic și cultural (analogic examinărilor de la 2 luni), dacă cel puțin un rezultat al examenelor efectuate la două luni a avut rezultat pozitiv.
	5 luni	- Examenul microscopic. - În caz că rezultatul la microscopie va fi negativ, se va efectua examenul prin cultură (metoda LJ). - În caz că examenul microscopic va fi pozitiv, se va efectua examenul prin metode molecular-genetice (MTBDRplus ver 2.0) și metoda culturală (MGIT). - În caz că rezultatul va fi pozitiv prin metoda culturală, se va efectua testul TSM pentru aprecierea sensibilității la medicamentele linia I. - Dacă cel puțin un rezultat va fi pozitiv, cazul va fi evaluat cu rezultatul „eșec” (vezi tabelul 15).
	6 luni/finalizare de tratament	- Examenul microscopic. - În caz că rezultatul la microscopie va fi negativ, se va efectua examenul prin cultură (metoda LJ). - În caz că examenul microscopic va fi pozitiv, se va efectua examenul prin cultură (metoda MGIT). - În caz că rezultatul va fi pozitiv prin metoda culturală, se va efectua testul TSM pentru aprecierea sensibilității la medicamentele de linia întâi. - Dacă cel puțin un rezultat va fi pozitiv, cazul va fi evaluat cu rezultatul „eșec” (vezi tabelul 15). - În cazul prelungirii tratamentului mai mult de 6 luni, examinările microbiologice se vor efectua după indicațiile medicale.
Notă. Dacă examenul microscopic este negativ, dar procesul specific progresează, atunci se va proceda ca în cazul examenului microscopic pozitiv.		

C.2.5.1.2 Monitorizarea reacțiilor adverse la medicamentele antituberculoase.**Caseta 33. Supravegherea reacțiilor adverse.**

- Informarea pacienților despre reacțiile adverse posibile.
- Depistarea reacțiilor adverse posibile.
- Consultul medicului oftalmolog, ORL, la necesitate.
- Examenul clinic și paraclinic.

Caseta 34. Principii generale ale monitorizării reacțiilor adverse la medicamentele antituberculoase.

- Riscurile și beneficiile fiecărui medicament trebuie să fie luate în considerație la prescrierea unui regim de tratament. Persoanele care monitorizează tratamentul antituberculos trebuie să fie instruite în recunoașterea reacțiilor adverse și informarea imediată a medicului despre acestea.
- Monitorizarea clinică privind reacțiile adverse trebuie făcută la fiecare vizită. Investigații speciale să fac în funcție de profilul reacțiilor adverse ale medicamentelor utilizate.
- Cea mai frecventă reacție adversă este dezvoltarea hepatotoxicității, care poate fi cauzată de Isoniazidum, Rifampicinum* sau Pyrazinamidum. Mărirea ușoară asimptomatică a enzimelor hepatice serice (până la cinci ori mai mare decât valorile normale) nu este o indicație de a stopa tratamentul. Cu toate acestea, apariția sensibilității hepatice, hepatomegaliei sau icterului trebuie să determine o investigație a nivelelor serice ale enzimelor hepatice și sistarea imediată a tuturor medicamentelor cu potențial hepatotoxic.
- Semnele precoce ale toxicității Ethambutolum pot fi testate la copilul mai mare prin discriminare roșu-verde.
- Medicamentele antituberculoase de linia a doua nu sunt absolut contraindicate copiilor, excepție ar fi cazurile de hipersensibilitate sau reacție adversă gravă documentată.
- Monitorizarea regulată a greutateii corporale este importantă: dozele medicamentelor au nevoie de ajustare regulată odată cu creșterea masei corporale a copilului.
- Audiometria de bază și testele lunare auditive sunt obligatorii în cazul în care copilului i se administrează un medicament injectabil (în special, dacă aminoglicozidele sunt administrate pe o perioadă îndelungată), deoarece există riscul ototoxicității. Acest lucru este deosebit de important la pacienții cu risc ridicat, care sunt diabetici, care trăiesc cu HIV sau au insuficiență renală.

Tabelul 22. Evaluarea rezultatelor de tratament pentru cazurile cu TB sensibilă [26].

Categorie	Descriere
Vindecat	Pacient cu tuberculoză pulmonară confirmată bacteriologic la inițierea tratamentului, care a finalizat întreaga cură de tratament și are două examene de spută negative (prin microscopie și/sau cultură) la finele tratamentului și cel puțin la un examen anterior.
Tratament încheiat	Pacientul cu tuberculoză care a urmat o cură completă de tratament, dar care nu are criterii pentru evaluare „eșec” și nu are nici o înregistrare care demonstrează că rezultatele frotiului și/sau culturii sputei în ultima lună de tratament, și cel puțin un examen anterior sunt negative, fie pentru că nu au fost efectuate, fie pentru că rezultatele nu sunt disponibile.
Eșec	Pacientul cu tuberculoză care rămâne sau devine pozitiv la examennul sputei (microscopie și/sau cultură) la 5 luni sau mai târziu de tratament.
Pierdut din supraveghere	Pacientul cu tuberculoză care a întrerupt administrarea tratamentului antituberculos pentru 2 luni consecutive sau mai mult: ✓ pierdut din supraveghere/alte cauze; ✓ pierdut din supraveghere/plecat temporar din țară; ✓ pierdut din supraveghere/ plecat definitiv din țară.
Deces	Pacientul cu tuberculoză care a decedat din orice cauză în timpul tratamentului antituberculos. La aceste cazuri se va specifica cauza decesului: ✓ deces prin progresarea tuberculozei; ✓ deces din altă cauză.

	Cazurile diagnosticate post-mortem vor fi evaluate ca decedat de tuberculoză.
Transfer	Pacientul cu tuberculoză care a fost transferat pentru continuarea tratamentului în altă instituție de evidență.
Neevaluat	Pacientul cu tuberculoză căruia nu i s-a stabilit rezultatul tratamentului (cu acest rezultat se vor evalua doar cazurile de eliberare din sistemul penitenciar, care încă nu au finalizat tratamentul).

C.2.5.2. Tratamentul tuberculozei extrapulmonare.

Caseta 35. Tactici de tratament al tuberculozei cu localizare extrapulmonară [3, 8, 22, 41].

Tuberculoza extrapulmonară se va trata analogic tuberculozei pulmonare cu abordare terapeutică multidisciplinară.

- **Meningita tuberculoasă:**

- ✓ Isoniazidum în doză mare și Pyrazinamidum pot atinge niveluri terapeutice în lichidul cefalorahidian și pot fi utile dacă tulpinile sunt sensibile.
- ✓ Levofloxacinum și Moxifloxacinum pătrund bine în sistemul nervos central (SNC), la fel ca Ethionamidum*/Protionamidum*, Cycloserinum*/Terizidonum*, Linezolidum și Imipenemum + Cilastatinum.
- ✓ Imipenemum penetrează bariera hemato-encefalică, dar copiii tratați cu Imipenemum au risc de a face convulsii, prin urmare, Meropenemum va fi administrat în meningită la copii.
- ✓ Ethambutolum va fi înlocuit cu Amikacinum.
- ✓ Corticoizii se recomandă de rutină, cu excepția cazurilor cu rezistență la medicamente.
- ✓ Amikacinum și Streptomycinum* penetrează în SNC numai în cazul inflamației meningeale.
- ✓ Linezolidum penetrează bariera hemato-encefalică și a fost utilizat în tratamentul meningitei.
- ✓ Acidum para-aminosalicylicum și Ethambutolum au penetrare slabă în SNC, și nu vor fi administrați în meningita TB MDR.
- ✓ Sunt puține date privind penetrarea în SNC a Clofaziminum*, Bedaquilinum sau Delamanidum*.

- **Tuberculoza osteoarticulară:**

- ✓ Tratamentul chirurgical sau ortopedic se va asocia, la necesitate, tratamentului standardizat.

- **Pericardita tuberculoasă:**

- ✓ Se recomandă terapie standardizată cu asocierea corticoterapiei, excepție o au cazurile cu rezistență la medicamente.

- **Tuberculoza ganglionilor limfatici periferici:**

- ✓ Tratamentul poate fi prelungit până la 9 luni (datorită penetrației dificile a medicamentelor antituberculoase la nivelul leziunilor din TB ganglionară;
- ✓ La necesitate, se va asocia tratamentul local și cel chirurgical.

- **Empiemul tuberculos:**

- ✓ Necesită asocierea tratamentului medicamentos antituberculos cu cel chirurgical.

*Produse medicamentoase nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor, dar recomandate de Ghidurile internaționale bazate pe dovezi.

C.2.5.3. Tuberculoza drogrezistentă [3, 6, 8, 11, 13, 14, 16, 18, 22, 37, 38, 39, 40].

Caseta 36. Tuberculoza drogrezistentă: principii generale.

- Tuberculoza drogrezistentă include cazurile cu tuberculoză monorezistentă, polirezistentă, multidrogrezistentă, rezistență extinsă.
- Pentru diagnosticul la timp al TB MDR la copii, este necesar un nivel ridicat de vigilență clinică.

Dacă un copil prezintă simptome / semne / modificări pe radiografie care indică TB și a avut, de asemenea, contact cu un pacient cu TB MDR, un copil trebuie considerat un pacient cu probabilitate ridicată de TB MDR.

- Factorii de risc pentru posibila TB MDR includ tratamentul anterior (în special în ultimele 12 luni), eșecul terapeutic cu medicamentele de primă linie la 2 sau 3 luni de la inițierea tratamentului (dacă nu există suspiciune de sindrom de refacere a imunității), contactul cu un pacient TB care a decedat de TB sau eșec terapeutic.
- Tratamentul trebuie efectuat și în absența confirmării bacteriologice.
- În cazul TB MDR probabile, regimul de tratament trebuie să fie în concordanță cu rezultatele examinării al sensibilității sursei de infecție.
- Pentru a obține un rezultat pozitiv, este crucială inițierea tratamentului cât mai curând posibil.
- Deciziile privind inițierea tratamentului, modificarea schemei/regimului și evaluarea cazului cu TB DR vor fi luate de către Comitetul de Management al TB DR (anexa 17).

Diagnosticarea TB MDR la copii.

Diagnosticarea TB MDR la copii este dificilă și necesită multă vigilență față de această boală. TB MDR la copii poate fi confirmată (dacă există semne clinice de tuberculoză și prezența MTB cu MDR în probele de diagnostic) sau diagnosticat pe baza semnelor clinice (dacă există manifestări clinice ale tuberculozei și a factorilor de risc de rezistență la medicamente).

TB diagnosticată clinic include TB MDR probabilă și posibilă. Poate dura câteva săptămâni de la prima examinare a unui copil cu simptome de TB până la rezultatele testelor. În acest timp, starea copilului se poate deteriora rapid. Astfel, este important să se decidă despre tratamentul TB MDR și în absența confirmării bacteriologice.

Definiții:

- **TB MDR confirmată:** *M.tuberculosis* multidrogrezistente au fost găsite în probele de diagnostic.
 - **TB MDR probabilă:** Simptome/semne și/sau modificări ale radiografiei care indică TB la un copil din contact cu un pacient cu TB MDR infecțioasă (> 80% se potrivesc cu rezultatul determinării sensibilității la copilul bolnav și a sursei de infecție).
 - **TB MDR posibilă:**
 - ✓ Starea copilului nu se ameliorează după 2-3 luni de tratament cu medicamente de primă linie (cu confirmarea respectării regimului de tratament, excluzând alte diagnostice posibile).
- sau**
- ✓ Contact strâns cu un pacient care a decedat de TB, cu eșecul terapeutic sau este supus retratamentului TB.

C.2.5.3.1. Tuberculoza rezistentă la Isoniazidum (Hr-TB).

Caseta 37. Tratamentul tuberculozei rezistente la Isoniazidum (Hr-TB) [14].

- La pacienții cu tuberculoză confirmată, sensibilă la Rifampicinum* și rezistentă la Isoniazidum, se recomandă tratamentul cu **Rifampicinum*, Ethambutolum, Pyrazinamidum și Levofloxacinum pentru o durată de 6 luni** (recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului).
- La pacienții cu tuberculoză confirmată, sensibilă la Rifampicinum* și rezistentă la Isoniazidum, nu se recomandă adăugarea Streptomycinum* sau a altor agenți injectabili la regimul de tratament (recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului).
- Dacă Levofloxacinum nu poate fi utilizată din cauza toxicității sau a rezistenței, pacientului i se poate administra 6 (H) REZ ca alternativă.

- Spre deosebire de regimurile pentru TB sensibilă la medicamente și TB MDR, regimul de tratament Hr-TB recomandat nu are fază intensivă și fază de continuare.
- Atunci când este suspectată sau confirmată o rezistență suplimentară (de exemplu, atât la fluoroquinolone, cât și la Pyrazinamidum), regimurile de tratament trebuie să fie selectate individual cu asociere de alte medicamente antituberculoase de linia a doua.

Prelungirea tratamentului peste 6 luni:

- ✓ La pacienții cu boală cavitara extinsă sau la pacienții cu conversia frotiului/culturii lentă;
- ✓ Trebuie de exclus dobândirea de rezistență suplimentară la Rifampicinum*, precum și la fluoroquinolone și Pyrazinamidum;
- ✓ Această categorie de pacienți necesită monitorizare atentă.

Regimul de administrare a medicamentelor antituberculoase – ZILNIC pe toată durata tratamentului cu DOT.

*Produse medicamentoase nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor, dar recomandate de Ghidurile internaționale bazate pe dovezi.

Caseta 38. Excepții pentru adăugarea Levofloxacinum în schema de tratament al pacienților cu Hr-TB.

Adăugarea Levofloxacinum la (H)REZ este recomandată la pacienții cu Hr-TB, cu excepția cazurilor:

- în care rezistența la Rifampicinum* nu poate fi exclusă (adică sensibilitate necunoscută la Rifampicinum*; rezultate nedeterminate/de eroare la Xpert MTB/RIF);
- de rezistență cunoscută sau suspectată la Levofloxacinum;
- de intoleranță cunoscută la fluoroquinolone;
- de risc cunoscut sau suspectat pentru intervalul QT prelungit;
- de sarcinii sau alăptării (nu este o contraindicație absolută).

Tabelul 23. Scenarii de caz în Tuberculoza rezistentă la Isoniazidum (Hr-TB) [14].

• Regimul (H) REZ- Levofloxacinum se va administra numai la pacienții la care se confirmă rezistența la I • Isoniazidum și rezistență la Rifampicinum* a fost exclusă. • Testarea rezistenței la fluoroquinolone și la Pyrazinamidum, se realizează înainte de începerea tratamentului. • Atunci când este necesar, testarea rezistenței la Isoniazidum va include, de asemenea, informații despre mutațiile specifice asociate cu rezistența la Isoniazidum (katG sau inhA).	
Regimul de tratament pentru Hr-TB se va aplica în următoarele situații:	
Hr-TB este confirmată înainte de începerea tratamentului TB ✓ Tratamentul cu (H) REZ – Levofloxacinum este început imediat. ✓ Dacă este convingere despre existența Hr-TB (de exemplu, contacte strânse ale unui caz cu sursă Hr-TB confirmată), dar rezultatele DST sunt încă în curs, regimul poate fi introdus, în așteptarea confirmării de laborator a rezistenței la Isoniazidum, atât	Hr-TB este confirmată după începerea tratamentului cu regimul 2HREZ / 4HR ✓ Aceasta include pacienții care au avut la început o rezistență la Isoniazidum nediagnosticată sau care au dezvoltat rezistență la Isoniazidum ulterior, în timpul tratamentului cu un regim de primă linie. ✓ În astfel de cazuri, testele moleculare rapide pentru rezistența la Rifampicinum* trebuie făcute (sau repetate).

timp cât rezistența la Rifampicinum* a fost exclusă în mod fiabil. ✓ În cazul în care rezultatele DST luate la început indică în cele din urmă susceptibilitate la Isoniazidum, atunci Levofloxacinum este oprită și pacientul continuă tratamentul cu un regim 2HREZ / 4HR.	✓ Odată ce rezistența la Rifampicinum* este exclusă, se administrează un curs complet de 6 luni de (H) REZ – Levofloxacinum. ✓ Durata este determinată de necesitatea administrării de Levofloxacinum timp de 6 luni, ceea ce implică, de regulă, că medicamentele de primă linie sunt luate mai mult decât aceasta. ✓ Când confirmarea rezistenței la Isoniazidum ajunge cu întârziere (de exemplu, 5 luni într-un regim de 2 HREZ/4HR), decizia de a începe 6 luni de (H) REZ - Levofloxacinum în acel moment depinde de starea clinică a pacientului și starea microbiologică.
Dacă se detectează rezistență la Rifampicinum*, pacientul trebuie inițiat pe un regim de tratament de TB MDR recomandat.	

Caseta 39. Monitorizarea și evaluarea rezultatelor de tratament, Tuberculoza rezistentă la Isoniazidum (Hr-TB).

- Pacienții care primesc regimul (H)REZ - Levofloxacinum trebuie monitorizați în timpul tratamentului folosind testele clinice și de laborator.
- Definițiile utilizate la atribuirea rezultatelor sunt aceleași ca și pentru tuberculoza sensibilă la medicamente.
- Semnele de non-răspuns sau de eșec al tratamentului trebuie urmate cu TSM pentru rezistența la Rifampicinum* și pentru fluorochinolone și Pyrazinamidum.
- Pentru a limita riscul obținerii unei rezistențe suplimentare, adăugarea de medicamente TB unice trebuie evitată la pacienții care rămân cu frotiu sau culturi pozitive după luna a 2-a de tratament, care nu prezintă un răspuns clinic favorabil și la cei fără rezultatele recente TSM.
- Ca în cazul oricărui alt medicament și regim de tuberculoză, sunt necesare precauții de siguranță pentru a asigura identificarea rapidă și gestionarea corespunzătoare a reacțiilor adverse.
- Monitorizarea clinică atentă este esențială pentru toți pacienții care primesc acest regim, în special teste ale funcției hepatice, având în vedere potențialul hepatotoxic al utilizării prelungite a Pyrazinamidum. Dacă este posibil, toți pacienții trebuie testați lunar pentru a identifica concentrațiile AST. Este recomandată monitorizarea lunară a pacienților cu risc ridicat, cum ar fi pacienții cu o hepatită virală sau cu antecedente de consum de alcool.
- Pentru a preveni și a gestiona efectele toxice potențiale ale Ethambutolum la copii (de exemplu, neurită retrobulbară), este necesară respectarea dozelor corecte recomandate pentru populațiile de copii. Primele semne de toxicitate cu etambutol pot fi testate la copiii mai mari prin discriminarea culorii roșii-verzi. Monitorizarea nevritei retrobulbare poate fi căutată din timp când este cazul.

C.2.5.3.2. Tuberculoza multidrogrezistentă și tuberculoza extinsă [3, 6, 8, 11, 13, 14, 16, 18, 22, 37, 38, 39, 40].

Caseta 40. Risc major pentru TB DR/MDR.	
Pentru a facilita orientarea clinică rapidă este necesar de a identifica persoanele care sunt cu risc spoiit pentru TB DR/MDR.	
Bolnavi TB cu risc major pentru TB DR/MDR	Persoane cu risc major pentru TB DR/MDR
• Eșec din retratament cu medicamente anti-TB de linia întâi.	• Contactii cu bolnavii TB DR/ MDR. • Persoane HIV-infectate.

• Caz nou de tuberculoză care provine din contactul cu TB MDR. • Eșec din caz nou la tratament cu medicamente anti-TB de linia I. • Pacienții cu sputa BAAR pozitivă la a II-a sau a III-a lună de tratament. • Recidivele cu tuberculoză. • Pierduți din supraveghere pentru tratamentul anti-TB. • Tratament anterior cu întreruperi repetate. • Tratament anterior cu regim intermitent și/sau inadecvat, scheme incomplete.	• Comorbidități care favorizează tranzitul intestinal rapid sau malabsorbția. • Rezidenți din cadrul instituțiilor cu prevalență înaltă la TB DR: al instituțiilor specializate FP, închisori, aziluri etc.
Notă. În cazul pacienților cu o probabilitate înaltă a TB MDR este necesară inițierea unui regim de tratament empiric pentru TB MDR.	

Caseta 41. Aspecte cheie în tratamentul TB MDR la copii:

- La copiii trebuie să se prescrie terapia în absența confirmării bacteriologice și să înceapă imediat tratamentul cu un regim puternic, care poate fi modificat atunci când primesc rezultatele examinărilor la sensibilitate sau când apar fenomene nedorite.
- Tratamentul trebuie prescris în funcție de profilul de rezistență al oricărui contact strâns cunoscut dacă copilul nu are propriile rezultate ale examinărilor la sensibilitate.
- De câte ori este posibil, medicamentele injectabile nu trebuie utilizate pentru a trata copiii.
- Durata tratamentului pentru copii depinde de forma bolii: copiii cu forme limitate sunt tratați timp de 9 până la 12 luni, în timp ce copiii cu tuberculoză severă sunt tratați timp de 12 până la 18 luni, în funcție de modificările clinice, bolile asociate, profilurile de rezistență și ameliorarea clinică.
- Regimul trebuie să includă de la 4 la 5 medicamente presupuse eficiente pe parcursul întregului tratament: utilizarea unui număr mai mare de medicamente va crește toxicitatea și nu va crește neapărat eficacitatea dacă se folosesc medicamente din grupele A și B și/sau Delamanidum*: s-a obținut o experiență pozitivă cu PAS la copii.
- La întocmirea unei scheme, trebuie să se acorde preferință grupurilor A și B în funcție de clasificarea OMS, precum și Delamanidum*.
- Evenimentele adverse trebuie monitorizate și oprite.
- De câte ori este posibil, trebuie utilizate forme de dozare destinate copiilor.
- În caz de meningită, pericardită și formă diseminată a bolii, este necesar să se utilizeze corticosteroizi.
- La toți copiii cu meningită trebuie să li se prescrie Linezolidum, deoarece utilizarea acestuia duce la o îmbunătățire a rezultatelor tratamentului.

Regimurile de tratament antituberculos pentru TB MDR/RR [14, 41]:

Toți pacienții cu TB MDR/RR, inclusiv cei cu rezistență suplimentară la fluoroquinolone, trebuie să beneficieze de regimuri eficiente de tratament per orale, scurte sau lungi.

Pacienții cu TB MDR/RR cu forme extinse, forme severe de tuberculoză extrapulmonară, cei cu rezistență la fluoroquinolone sau care au fost expuși la tratament cu medicamente de linia a doua vor beneficia de un regim lung individualizat conceput folosind gruparea prioritară a OMS a medicamentelor recomandat în 2018 (vezi Caseta 37).

Pentru pacienții cu TB MDR/RR fără expunere anterioară la un tratament de linia a doua (inclusiv Bedaquilinum), fără rezistență la fluoroquinolonă și fără proces extins sau TB extrapulmonară severă, opțiunea de tratament preferată este o schemă scurtă care conține Bedaquilinum, per orală.

Deciziile privind regimurile adecvate trebuie luate în funcție de preferințele pacientului și de decizia clinică, luând în considerare și rezultatele testării sensibilității, istoricul tratamentului pacientului și severitatea și localizarea bolii.

Regimurile lungi pentru tratamentul TB MDR/RR:

- ✓ durata tratamentului antituberculos - 18 luni sau mai mult;
- ✓ pot fi standardizate sau individualizate;
- ✓ sunt de obicei concepute pentru a include un număr minim de medicamente antituberculoase de linia a doua considerate eficiente pe baza istoricului pacientului sau a spectrului de rezistență la medicamente.
- La pacienții cu TB MDR/RR care nu au fost tratați anterior mai mult de o lună cu medicamente de linia a doua utilizate în regimul scurt TB MDR sau la care a fost exclusă rezistența la fluorochinolone și agenți injectabili de linia a doua, un **regim scurt TB MDR** de 9-12 luni poate fi utilizat în locul regimurilor lungi (recomandare condiționată, certitudine scăzută în estimările efectului).

Regimurile scurte pentru tratamentul TB MDR/RR:

- ✓ durata tratamentului antituberculos - 9-12 luni;
- ✓ sunt în mare parte standardizate;
- ✓ compoziția și durată urmează îndeaproape cea pentru care există dovezi documentate din diferite setări.

Notă: Regimurile scurte pentru tratamentul TB MDR/RR vor fi prescrise în RM numai în cadrul studiilor operaționale.

*Produse medicamentoase nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor, dar recomandate de Ghidurile internaționale bazate pe dovezi.

Caseta 42. Scheme și regimuri pentru TB MDR/RR și TB XDR:

Tratament standardizat – stabilirea schemei și a regimului de tratament pentru pacienții cu RR/MDR TB din grupuri definite, în baza rezultatelor TSM.

Tratament individualizat – stabilirea și ajustarea schemei și a regimului de tratament, luând în considerație condițiile speciale (comorbidități, reacții adverse etc.), în corelație cu rezultatele TSM

Tratament empiric - stabilirea schemei și regimului de tratament pentru pacienții cu tuberculoză la care nu este cunoscut rezultatul TSM și/ sau fac parte din grupul de risc pentru RR/MDR TB. Dacă TB MDR va fi confirmată, acest regim de tratament va fi continuat sau modificat în baza rezultatelor TSM.

TB RR. Un pacient - copil sau adult - la care rezistența la Isoniazidum este absentă trebuie să fie tratat cu un regim recomandat de TB MDR, fie un regim lung de TB MDR la care se adaugă Isoniazidum sau altfel, un regim scurt de TB MDR la pacienții eligibili. Deși Isoniazidum cu doze mari nu este inclusă în grupele A – C, având în vedere raritatea utilizării sale în regimurile contemporane lungi pentru adulții cu TB MDR/RR, aceasta poate fi utilizată în continuare la pacienții cu susceptibilitate confirmată sau în prezență a mutațiilor care nu conferă de obicei rezistență completă la Isoniazidum.

Proiectarea unor scheme lungi pentru pacienții cu TB MDR/RR cu rezistență suplimentară (inclusiv TB XDR) urmează o logică similară cu cea utilizată pentru alți pacienți cu TB MDR.

Regimul de administrare a medicamentelor antituberculoase – ZILNIC. Regimul de administrare zilnic condiționează avantajul administrării preparatelor în doze adecvate, mai bine tolerate de pacienți. Administrarea zilnică a tratamentului antituberculos se va efectua pe toată durata tratamentului.

Caseta 43. Formarea regimurilor lungi de tratament pentru TB MDR [8, 22, 49].

Grupuri & pași	Medicament	Abrevieri
----------------	------------	-----------

Grupul A: Includeți toate cele trei medicamente	Levofloxacinum SAU Moxifloxacinum	Lfx Mfx
	Bedaquilinum	Bdq
	Linezolidum	Lzd
Grupul B: Adăugați unul sau ambele medicamente	Clofaziminum*	Cfz
	Cycloserinum* SAU Terizidonum*	Cs Trd
Grupul C: Adăugați pentru a completa regimul și când medicamentele din grupele A și B nu pot fi utilizate	Ethambutolum	E
	Delamanidum*	Dlm
	Pyrazinamidum	Z
	Imipenemum + Cilastatinum SAU Meropenemum	Ipm-Cln Mpm
	Amikacinum (SAU Streptomycinum*)	Am (S)
	Ethionamidum* SAU Protionamidum*	Eto Pto
	Acidum paraaminosalicilic	PAS
- La pacienții cu regimuri lungi în tratamentul TB MDR/RR, toți cei trei agenți ai grupului A și cel puțin un agent din grupa B trebuie să fie incluși pentru a se asigura că tratamentul începe cu cel puțin patru agenți tuberculoși care pot fi eficienți și că sunt incluși cel puțin trei agenți pentru restul tratamentului după ce Bedaquilinum este oprită. - Dacă se utilizează doar unul sau doi agenți ai Grupului A, trebuie să fie incluși ambii agenți ai Grupului B. - Dacă regimul nu poate fi compus doar cu agenți din grupele A și B, agenții ai Grupului C sunt adăugați pentru al completa (recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului). - Medicamentele din grupa C sunt clasificate prin ordinea descrescătoare a preferinței obișnuite pentru utilizare, sub rezerva altor considerente. - Schema de tratament se va întocmi pentru fiecare pacient în cadrul Comitetului de Management al TB DR ținând cont de sensibilitatea MBT la preparatele antituberculoase, gravitatea și extinderea procesului de tuberculoză și de comorbidități.		
Managementul copiilor cu TB MDR trebuie să se bazeze pe aceleași principii ca și adulții. Cu toate acestea, în tratamentul copiilor, se recomandă respectarea următoarelor recomandări, care se bazează pe opinia comună a experților: - Tratamentul trebuie prescris în conformitate cu rezultatele examinării sensibilității a celei mai probabile surse de infecție, dacă o astfel de examinare nu a fost efectuată la copil. - Evitați să prescrieți medicamente injectabile copiilor, în special copiilor mici sau copiilor cu forme limitate ale bolii. Pierderea auzului, eveniment advers frecvent cauzat de medicamentele injectabile poate avea un impact semnificativ asupra dobândirii limbajului, abilității școlare și dezvoltării ulterioare. Acest principiu respectă recomandările OMS din 2018, care spun următoarele: „Evitați regimuri cu medicamente injectabile la copii, în special la copiii mici cu forme limitate de boală care nu sunt subnutriți, nu au forme extrapulmonare grave, distrucții sau infecție cu HIV. Având în vedere impactul semnificativ pe care îl poate avea pierderea auzului asupra dobândirii vorbirii și a capacității școlare, testează regulat auzul la copiii care primesc Amikacinum sau Streptomycinum*”.		

- Recomandările privind regimul de tratament pentru TB MDR la adulți pot fi, de asemenea, utilizate și la copiii cu TB extrapulmonară severă. Meningita TB MDR trebuie tratată cu medicamente care pot penetra în lichidul cefalorahidian.
- Pe parcursul întregului tratament, regimul de tratament trebuie să includă cel puțin 4 medicamente, la care sensibilitatea este cel mai probabil păstrată; în primele luni, puteți adăuga al cincilea medicament în caz de formă severă sau eliminare bacteriană abundentă. Utilizarea a mai mult de 5 medicamente va crește toxicitatea, în timp ce nu va îmbunătăți neapărat eficacitatea tratamentului dacă sunt utilizate medicamente din grupele A și B și/sau Delamanidum*.
- Atunci când compilați un regim, trebuie să se acorde prioritate medicamentelor din grupele A și B conform clasificării OMS, precum și Delamanidum* la copiii mai mari de trei ani. PASK este o alternativă la medicamentele injectabile utilizate la copii și poate fi folosită și atunci când nu sunt disponibile încă medicamente noi.
- OMS recomandă Bedaquilinum pentru tratamentul copiilor cu vârsta de 6 ani și mai mari și Delamanidum* pentru copii cu vârsta de 3 ani și mai mari. Utilizarea de noi medicamente - Bedaquilinum și Delamanidum* - la copii mici nu a fost încă studiată în detaliu, iar elaborarea unui regim de tratament pentru acești copii nu este o sarcină ușoară. Deși regimul este compilat individual pentru fiecare pacient, ținând cont de profilurile individuale de rezistență și de risc de toxicitate. Trebuie menționat că, deși conform datelor de înregistrare, tratamentul atât cu Delamanidum*, cât și cu Bedaquilinum este de 6 luni, nu au existat întrebări cu privire la siguranța utilizării lor mai mult decât această perioadă (dar datele existente sunt limitate). La unii copii, rezultatul poate fi mai bun atunci când utilizați aceste medicamente pe parcursul tratamentului. Mai mult, există date limitate despre utilizarea unei combinații de Bedaquilinum și Delamanidum*, dar aceste date nu înseamnă că o combinație dintre aceste două medicamente duce la o creștere a frecvenței evenimentelor adverse. Pentru fiecare copil cu rezistență la fluoroquinolone sau cu opțiuni de tratament limitate, puteți lua în considerare diferite perioade de utilizare și o combinație de Bedaquilinum și/sau Delamanidum*, dar este necesară o monitorizare atentă.
- Deși Linezolidum aparține grupei A de medicamente cu eficacitate dovedită, utilizarea sa este asociată cu o toxicitate crescută. Toxicitatea depinde de durata utilizării și, deși utilizarea acestuia pe parcursul întregului tratament crește eficacitatea, poate fi necesară utilizarea acestuia doar în primele luni din cauza efectelor nedorite.
- Amoxicilinum + Acidum clavulanicum trebuie să fie luat cu fiecare doză de Imipenemum + Cilastatinum sau Meropenemum pentru a crește eficacitatea. Ele nu trebuie să fie considerate drept un medicament suplimentar sau considerate ca medicament separat.
- Pyrazinamidum poate fi utilizată numai dacă este confirmată sensibilitatea la acest medicament.
- Regimul de tratament pentru copiii infectați cu HIV nu este în general diferit. Efavirenz nu este prescris copiilor pe parcursul întregului tratament cu Bedaquilinum, ceea ce este indicat pentru un astfel de tratament, deoarece efavirenz reduce concentrația de Bedaquilinum.
- Ori de câte ori este posibil, trebuie utilizate forme de dozare destinate copiilor.
- Evenimentele adverse trebuie monitorizate și oprite.

Durata regimurilor în tratamentul TB MDR:

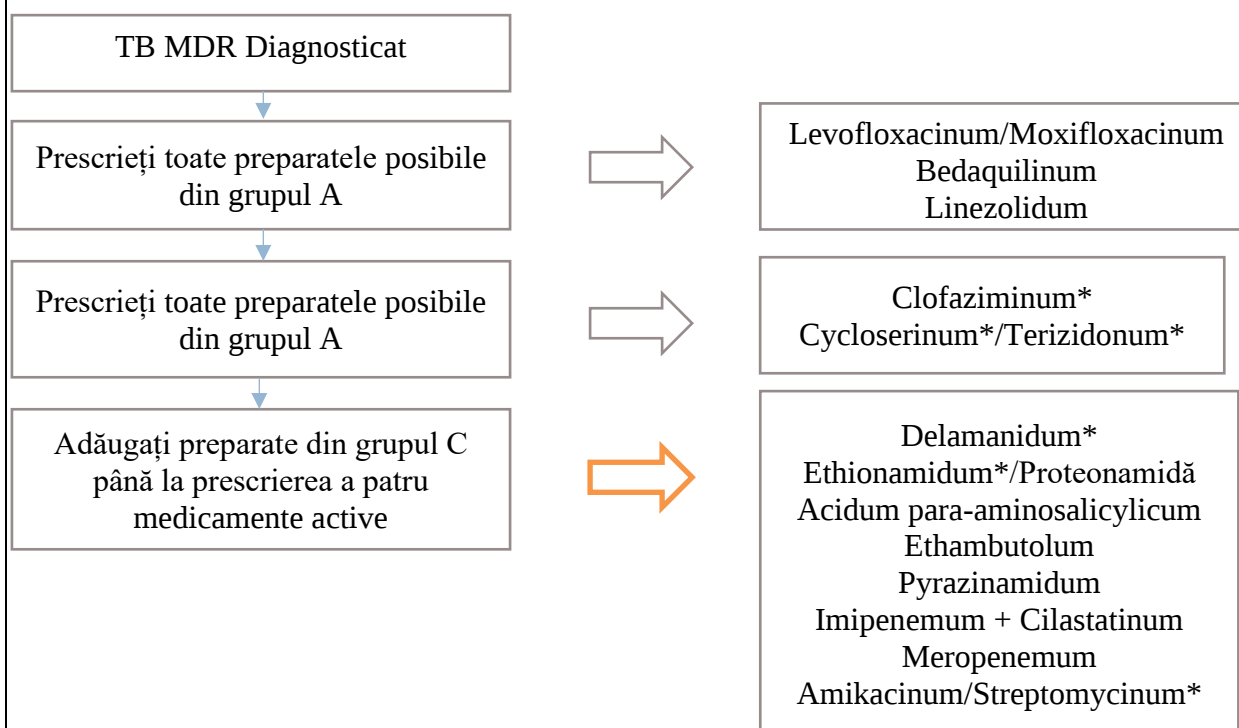
- Durata tratamentului pentru copii depinde de localizarea procesului și de severitatea bolii:
 - ✓ copiii cu forme limitate și necomplicate sunt tratați timp de 9 - 12 luni;
 - ✓ copiii cu forme severe trebuie tratați timp de 12 - 18 luni, în funcție de modificările clinice, bolile asociate, profilurile de rezistență și ameliorarea clinică.

REȚINEȚI că recomandările OMS din 2018 definesc forma severă a bolii după cum urmează: „La copiii cu vârsta sub 15 ani, forma severă a bolii este determinată de prezența distrucțiilor sau a proceselor bilaterale pe radiografie, sau de forma extrapulmonară a bolii, cu excepția limfadenopatiei (limfadenopatie periferică sau tumori mediastinale izolate fără compresie). Atunci când se stabilește durata tratamentului pentru copii, se poate lua în considerare și

prezența epuizării (determinată pe baza sindroamelor sau în timpul măsurărilor), imunosupresie severă sau un rezultat pozitiv al unui test de spută (microscopie, XpertMTB/RIF, cultură)".

- La pacienții cu regimuri lungi în tratamentul TB MDR/RR, se recomandă o durată totală de tratament de 18-20 de luni; durata poate fi modificată în funcție de răspunsul pacientului la terapie (recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările de efect);
- La pacienții cu regimuri lungi în tratamentul TB MDR/RR, se recomandă o durată de tratament de 15-17 luni după conversia culturii; durata poate fi modificată în funcție de răspunsul pacientului la terapie (recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările de efect);
- La pacienții cu regimuri lungi în tratamentul TB MDR/RR, care conțin Amikacinum sau Streptomycinum*, se recomandă o fază intensivă de 6–7 luni, durata poate fi modificată în funcție de răspunsul pacientului la terapie (recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările de efect).

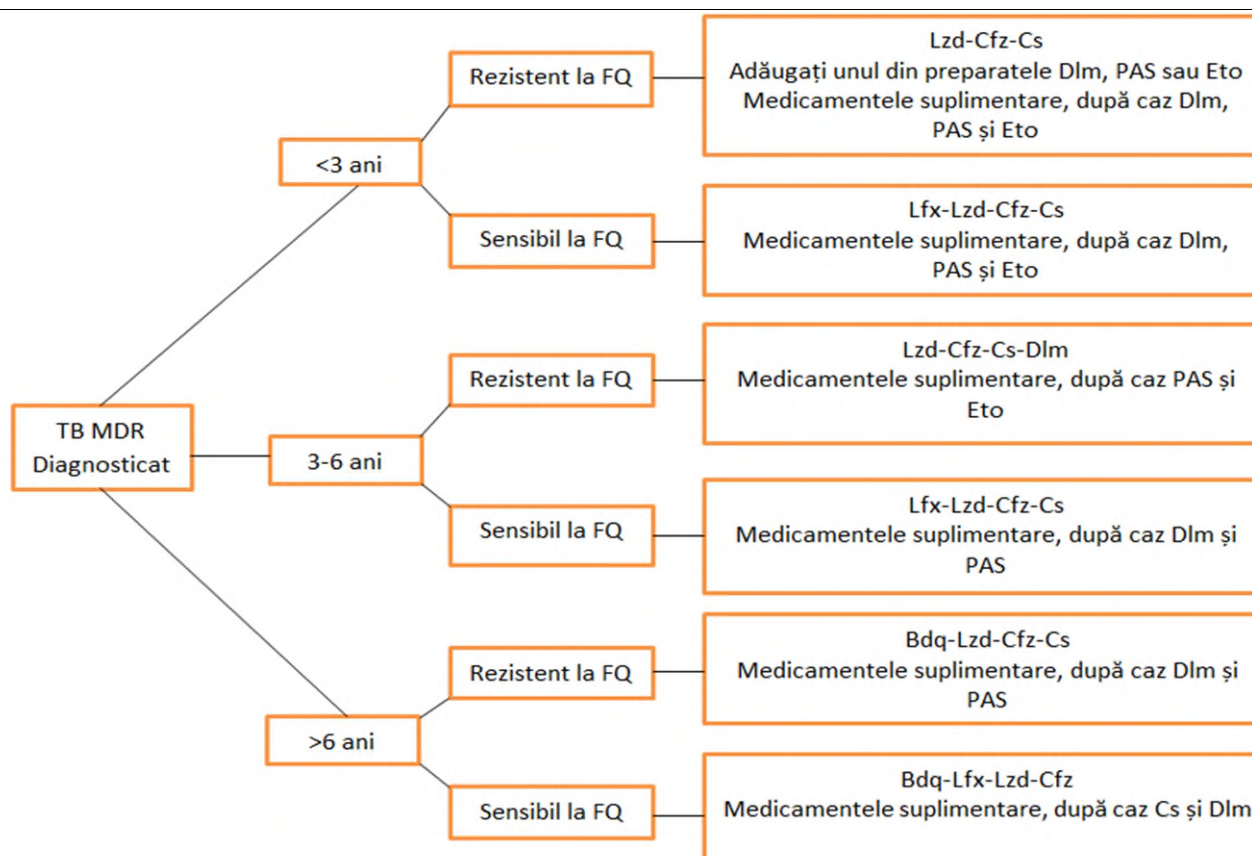
Principii pentru stabilirea unui regim de tratament pentru TB MDR la copii:



Tratamentul pentru copiii cu TB MDR trebuie efectuat conform aceluiași principii utilizate în terapia pentru adulți. Întrucât datele privind utilizarea Delamanidum* la copii sub trei ani și Bedaquilinum la copii sub 6 ani sunt limitate, au fost compilate un număr de regimuri posibile pentru copii cu **vârsta sub 3 ani, între 3 și 6 ani și mai mari de 6 ani**. Pentru fiecare grupă de vârstă, se propun regimuri de tratament TB în funcție de prezența sensibilității sau a rezistenței la fluoroquinolone.

Regimuri recomandate pentru copii de diferite categorii de vârstă, cu un profil diferit de rezistență la fluoroquinolone.

Figura sugerează utilizarea medicamentelor suplimentare, în baza experienței clinice, care pot fi adăugate pentru a consolida regimul (în cazul unei boli grave) sau pentru a înlocui alte medicamente în caz de toxicitate sau intoleranță.



Copiii sub 3 ani:

- Compilarea unui regim de tratament poate fi dificilă, iar recomandările se bazează pe experiența clinică.
- Date limitate privind eficacitatea și siguranța administrării medicamentelor de linia II la această categorie de vârstă.
- Dacă nu a fost confirmată rezistența la fluoroquinolone, se vor prescrie medicamentele conform schemei: începând cu Lzd-Lfx-Cfz-Cs (siguranța și eficacitatea administrării este puțin studiată, în special pentru Clofaziminum* și Cycloserinum*).
- Dacă este nevoie de inclus în schema de tratament al V-lea medicament, se va alege între Delamanidum*, Ethionamidum* și PAS (nu există date despre alegerea medicamentului în astfel de cazuri):
 - ✓ **Delamanidum***: sunt dovezi științifice publicate cu privire la eficacitatea și siguranța administrării acestuia și studii clinice care să justifice eficacitatea acestuia la adulți. Dar, în studiile farmacocinetice realizate, o serie de doze situate în intervalul terapeutic clinic nu au asigurat concentrația necesară de medicament în sânge.
 - ✓ **PAS**: s-au raportat rezultate excelente la utilizarea acestui preparat. Dozele și siguranța administrării PAS la copiii din această grupă de vârstă au fost suficient studiate.
 - ✓ **Ethionamidum***: dacă există dovezi despre lipsa mutației inhA.
- În caz de confirmare a rezistenței la fluoroquinolone trebuie se va prescrie Linezolidum, Clofaziminum* și Cycloserinum* și cel puțin unul dintre următoarele medicamente: Delamanidum*, PAS sau Ethionamidum*. Unul dintre aceste medicamente poate fi adăugat pentru a îmbunătăți regimul de tratament. La necesitate, după o evaluare atentă, Ethambutolum și/sau Pyrazinamidum dacă sensibilitatea la aceste medicamente este confirmată.

Copiii cu vârsta cuprinsă între 3 și 6 ani:

- Nu se recomandă utilizarea Bedaquilinum la această categorie de vârstă în practica standard, deoarece nu există date privind eficacitatea și siguranța administrării acestuia la copii.

- Pentru copiii cărora li se administrează tratament cu cinci medicamente, se va acorda preferință Delamanidum*, deși sunt centre medicale care au raportat rezultate bune după administrarea PAS.
- Pentru copiii cu rezistență la fluoroquinolone, Delamanidum* este medicamentul primordial.
- Dacă există indicație pentru al cincilea medicament, decizia despre administrarea Ethionamidum* sau PAS se va efectua în conformitate cu profilul de rezistență și toleranță (prin urmare, Ethionamidum* nu trebuie prescrisă persoanelor cu mutație sau suspiciune de mutație inhA).

Copiii cu vârsta de 6 ani și mai mari:

- Dacă este păstrată sensibilitatea la fluoroquinolone, baza regimului de tratament este Bdq-Lfx-Lzd-Cfz.
- Dacă este nevoie de un al cincilea medicament, atunci trebuie să se alege între Cycloserinum* (un medicament din grupul B cu probabilitate ridicată de toxicitate neurologică) și Delamanidum* (un medicament din grupa C, care este relativ sigur, dar cu date limitate despre siguranța administrării acestuia în combinație cu Bedaquilinum).

REȚINEȚI!!! Ethambutolum și Pyrazinamidum pot fi utilizate numai dacă este confirmată sensibilitatea la ele. În cazul copiilor cu rezistență la fluoroquinolone, riscul reacțiilor adverse este crescut, fiind justificată utilizarea atât a Cycloserinum* cât și a Delamanidum*. Unele centre medicale au acumulat experiență clinică pozitivă cu PASK, astfel încât indicarea administrării acestui medicament trebuie examinată la copiii cu rezistență la fluorochinolone.

*Produse medicamentoase nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor, dar recomandate de Ghidurile internaționale bazate pe dovezi.

C.2.5.3.3. Monitorizarea tratamentului TB MDR/XDR.

Copiii finalizează cu succes tratamentul TB MDB numai cu monitorizare și observație adecvată. Monitorizarea se realizează pentru a evalua eficacitatea tratamentului și cuparea evenimentelor adverse.

*Produse medicamentoase nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor, dar recomandate de Ghidurile internaționale bazate pe dovezi.

Tabelul 24. Monitorizarea tratamentului TB MDR/XDR [8, 22, 49].

Monitorizarea	Frecvența recomandată
Monitorizarea clinică	În timpul fazei intensive – ZILNIC, dacă pacientul este spitalizat și, cel puțin o dată pe săptămână, dacă urmează tratament în condiții de ambulator, până când tratamentul va fi bine tolerat de către pacient (stabilizat). După ce pacientul este stabilizat - de 2 ori pe lună sau lunar. În timpul fazei de continuare – lunar și la necesitate, în caz de indicații medicale.
Aderența la tratament și toleranța	Se va aprecia zilnic de către personalul care asigură DOT sau de către medic, după caz. Personalul care asigură zilnic tratamentul direct observat (DOT), semnalează medicului MF și/sau FP despre orice probleme medicale apărute la pacient între consulturi (anexe 4–9; 14–15).
Monitorizarea microbiologică	La pacienții cu regimuri lungi TB MDR/RR, cultura sputei în plus la microscopie sputei se recomandă pentru a monitoriza răspunsul la

	tratament (recomandare puternică, certitudine moderată în estimările de acuratețe ale testului). Se va efectua lunar: • Examenul sputei prin microscopie; • Examenul prin cultură (metoda LJ). TSM pentru medicamentele anti-TB de linia II se va efectua din fiecare cultură pozitivă.
Examine paraclinice	Vezi tabelul 20
Evaluarea masei corporale	La inițierea tratamentului, apoi lunar (sau la fiecare vizită la medic sau la necesitate, după caz).
Evaluarea înălțimii	La inițierea tratamentului (pentru aprecierea IMC).
Monitorizarea radiologică	La inițierea tratamentului. La fiecare 3 luni pe toată durata tratamentului.
Monitorizarea și înregistrarea reacțiilor adverse	Instruirea pacienților și a personalului medical pentru recunoașterea simptomelor reacțiilor adverse și comunicării medicului MF și/sau FP despre apariția acestora (anexe 4–9; 14–15).

Caseta 44. Definiția conversiei și reversiei.

Conversia se va considera atunci când două culturi consecutive colectate cu un interval de cel puțin 30 de zile sunt negative. **Data conversiei** va fi considerată data colectării primei culturi negative.

Reversia (reapariția rezultatului pozitiv): după ce inițial a fost stabilită conversia prin cultură, apar două culturi pozitive colectate consecutiv, cu un interval de cel puțin 30 de zile. Reversia se va stabili doar în faza de continuare. Pacienților la care va apărea reversia în faza de continuare (după 8 luni de tratament), li se va stabili rezultatul tratamentului „eșec”.

Tabelul 25. Monitorizarea tratamentului TB MDR/XDR prin examen paraclinic.

Tabelul 13. Monitorizarea tratamentului TB MBT/MDR prin examen paraclinic													
Toți copiii	Testare inițială	Lunile de tratament											
		1	2	3	4	5	6	9	12	15	18	Permanent	
Statutul HIV	.												
Toxicitatea (simptome, semne)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Masa corporală și înălțime	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Audiometria ¹	.	.	.	.	.	.	.						
Testarea acuității vizuale	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Testarea percepției culorilor ²	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Examen radiologic al toracelui ³	.			.			.						
Examen bacteriologic la MBT cu TSM ⁴	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
Nivelul creatininei și potasiu ¹	.	.	.	.	.	.	.						
TSH, T4 ⁵	.			.			.	.	.	.	.	.	.
Hemoleucograma ⁶	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Testarea funcției hepatice (AST, ALT, bilirubina tot.)	.			.			.	.	.	.	.	.	
ECG cu QTc interval	.	.	.	.	.	.	.						
Consiliere psihosocială și suport pentru aderență	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Copii HIV infectați													
Holesterol ⁸	.						.				.	.	.
CD4 și încărcătură virală pentru HIV infectați	.						.				.	.	.

Notă:

¹Lunar în timpul administrării și pentru următoarele 6 luni de la finalizarea tratamentului cu medicamente injectabile

²În caz de administrare a Ethambutolum

³În cazul proceselor pulmonare

⁴În mod obișnuit, dacă copilul este suficient de mare pentru a expectora sputa; dacă nu poate expectora sputa și inițial rezultatul microscopiei și culturii a fost pozitiv, lunar, până când nu s-a obținut trei culturi negative consecutive; dacă microscopia și cultura au fost inițial negative, faceți examinări conform indicațiilor clinice. **NU SE RECOMANDĂ** repetarea lunară a lavajului gastric în scopuri de monitorizare. Examinarea sensibilității la medicamente trebuie efectuată numai pe probe cu rezultat pozitiv, dacă înainte de aceasta rezultatul culturii era deja negativ.

⁵Dacă primește Ethionamidum*, Protionamidum* sau PAS

⁶Dacă primește Linezolidum sau este infectat cu HIV

⁷Pentru copiii care primesc tratament cu Bedaquilinum, Clofaziminum*, Moxifloxacinum sau Delamanidum*

⁸Pentru pacienții care primesc TARV, în funcție de regim

Tabelul 26. Particularitățile de monitorizare în cazul tratamentului cu preparate de linia II (în ordine alfabetică) [8, 22].

Preparatul medicamentos	Testul de monitorizare (cu frecvența ca în tabelul precedent)	Comentarii
Amikacinum	Electrolitii, funcția auditivă, renală (urograma, creatinina serică, ureea)	Trebuie efectuată testarea auditivă formală, inclusiv audiometria pură a tonurilor și/sau emisiile otoacustice. Dacă monitorizarea funcției auditive nu poate fi asigurată, Amikacinum nu trebuie utilizată.
Bedaquilinum	Electrolitii serici, funcția hepatică, ECG cu interval QTcF	ECG cu interval QTcF se va efectua la 2, 4, 8, 12 și 24 de săptămâni până la finalizarea administrării preparatului, în unele cazuri și în perioada după finalizarea lui, iar în cazul afecțiunilor cardiace, hipotiroidismului sau tulburărilor electrolitice - mai frecvent.
Clofaziminum*	Electrolitii serici, funcția hepatică, ECG cu interval QTcF.	Pacientul și familia lui trebuie consiliată în vederea modificării culorii pielii
Cycloserinum*	Consiliere psihosocială	
Delamanidum*	Electrolitii, funcția hepatică, ECG cu interval QTcF.	
Ethambutolum	Acuitatea vizuală, perceperea culorilor	
Ethionamidum*/Protionamidum*	Funcția hepatică, TSH, T4	

Isoniazidum	Funcția hepatică, neuropatia periferică	De administrat vitamina B6
Levofloxacinum	Electrolitii serici, ECG cu interval QTcF.	Poate provoca prelungirea intervalului QTcF (mai scurt ca în cazul Moxifloxacinum)
Linezolidum	Percepția culorilor, acuitatea vizuală, formula hemoleucocitară desfașurată, neuropatia periferică.	
Moxifloxacinum	Electrolitii serici, ECG cu interval QTcF.	Poate provoca prelungirea intervalului QTcF (mai pronunțat Levofloxacinum).
PAS	Funcția hepatică, electrolitii serici, TSH, T4	
Pyrazinamidum	Funcția hepatică	

Caseta 45. Monitorizarea siguranței la utilizarea medicamentelor noi și reprofilate.

Pentru tratamentul copiilor cu TB DR, se recomandă utilizarea medicamentelor noi (Bedaquilinum, Delamanidum*), precum și medicamente reprofilate din grupele A și B (în funcție de grupa de vârstă, forma bolii și profilul de rezistență); aceste medicamente și-au demonstrat siguranța și eficacitatea în tratarea adulților.

Principalele aspecte care trebuie luate în considerare la tratarea copiilor cu aceste medicamente:

- Lungirea intervalului QTcF a fost observată la administrarea Clofaziminum*, Bedaquilinum și Delamanidum* (precum și fluoroquinolonelor, cum ar fi Moxifloxacinum și Levofloxacinum). Este necesar să se verifice lungimea intervalului QTc la copii la începutul tratamentului și în timpul terapiei de întreținere (adică, reînnoirea electrolitilor, suport nutrițional), dacă este necesară o astfel de terapie. Valorile intervalului QTcF la copii sunt aceleași ca la adulți. Pentru bărbați, intervalul QTcF este considerat a fi normal <450 milisecunde, iar pentru femei <470 milisecunde. Cuparea prelungirii intervalului QTcF la copii se realizează la fel ca la adulți, inclusiv evaluarea simptomelor, ECG repetat, înlocuirea electrolitelor, evaluarea nutriției, analiza altor medicamente și posibilele afecțiuni clinice. Dacă intervalul QTcF este prelungit la copii peste 500 ms, medicamentele antituberculoză trebuie întrerupte, apoi trebuie reluate în funcție de starea clinică a copilului.

Retineți că pot apărea dificultăți atunci când utilizați senzori/electrozi pentru adulți la copii, având în vedere dimensiunea pieptului lor. Dacă este posibil, trebuie folosiți electrozi destinate copiilor.

- Mielotoxicitatea se manifestă prin anemie, trombocitopenie sau leucopenie, care se poate dezvolta la copiii care iau Linezolidum; iar o asemenea mielotoxicitate se poate dezvolta rapid. În cazul tratamentului cu Linezolidum, este necesar să se efectueze un analiză generală a sângelui la începutul tratamentului, apoi după 2 săptămâni, apoi se repetă lunar. Dacă apar simptome care indică anemie, trombocitopenie sau leucopenie, trebuie efectuat imediat analiză generală a sângelui. Cu o creștere a numărului de trombocite sau leucocite din sânge cu un nivel sau mai mult, analiză generală a sângelui trebuie să fie efectuată săptămânal, iar Linezolidum trebuie să fie, de asemenea, anulat (cel puțin temporar) până la determinarea cauzelor unor astfel de abateri. Apoi, tratamentul cu Linezolidum poate fi reluat, dar doza poate fi redusă dacă este principalul medicament din schema de tratament. Adesea, se observă anemie la copiii cu TB DR (precum și cu infecție HIV și malnutriție). Orice scădere cu 1 grad necesită, de asemenea, monitorizarea mai des. Anemia clinică și anemia de grad 3 sau 4 pot duce la retragerea Linezolidum până la

determinarea cauzelor acestei afecțiuni. Apoi, tratamentul cu Linezolidum poate fi reluat, dar doza poate fi redusă dacă este principalul medicament din schema de tratament

Tabelul 27. Criterii de evaluare a gravității tulburărilor hematologice.

Patologie	Gradul 1 (ușor)	Gradul 2 (moderat)	Gradul 3 (grav)	Gradul 4 (pericol de viață)
Hemoglobina	<limita inferioară a normalului la 10 g/dl	8,09,9 g/dl	<8,0 g/dl	Este necesară o acțiune urgentă (transfuzie de sânge)
Numărul de trombocite	<limita inferioară a normalului la 75.000 celule/μl	50.000-74.000 celule/μl	25.000-49.000 celule/μl	<25.000 celule/μl
Numărul leucocitelor	Limfocite: <limita inferioară normală până la 800/mm ³	500-799 /mm ³	200-499 /mm ³	<200 /mm ³
	Neutrofile: <limita inferioară normală până la 1500/mm ³	1000-1499 /mm ³	500-999 /mm ³	<500 /mm ³

Tabelul 28. Identificarea și managementul reacțiilor adverse.

Tipul reacției adverse	Preparatul medicamentos incriminat	Diagnostic	Management
Hepatotoxicitate	Pyrazinamidum, Rifampicinum*, Ethionamidum*, Protionamidum*, Bedaquilinum, PAS, Clofaziminum*, Delamanidum*	Palprea ficatului, inspectarea tegumentelor, probele ficatului.	Stoparea tratamentului dacă ALT/AST > 5 sau peste limita superioară a normei; Așteptați recuperarea funcției hepatice; Reîncepeți să luați medicamentele, introducându-le pe rând, verificând funcția hepatică la fiecare două zile înainte de a adăuga un medicament nou. Mai întâi trebuie adăugate medicamente care mai puțin provoacă hepatotoxicitate: E-Cfz-Lzd, Mfx / Lfx, Dlm. Apoi, adăugați medicamente mai hepatotoxice pe rând, la fiecare trei zile: Bdq, Eto-H-Z, monitorizând funcția hepatică după adăugarea fiecărui medicament pentru a determina medicamentul care provoacă reacția adversă.

Dereglări vizuale	Ethambutolum, Linezolidum	Testarea acuității vizuale regulate (inițial și apoi lunar) cu ajutorul diagramei Snellen și Ishihara (sau prin alte metode adecvate, inclusiv și capacitatea de a fixa privirea și de a urmări obiectul la copiii cu vârsta sub doi ani, și tabelul cu caractere pentru copii cu vârsta cuprinsă între 3 și 5 ani)).	Stoparea administrării Ethambutolum și Linezolidum (excluderea din scheme de tratament). Se solicită consultația specialistului oftalmolog pentru evaluare și concretizarea tacticii de tratament ulterior. Dacă nu sunt identificate alte cauze ale pierderii vederii, administrarea Linezolidum trebuie întreruptă și va mai fi inițiat din nou. Inițierea administrării de Prednisolonum (1mg/kg/zi) și corijarea schemei de tratament. Notă: Acuitatea vizuală și starea nervului optic la copii trebuie verificată la începutul tratamentului și repetată lunar, pe întreaga perioadă de administrare a Linezolidum.
Anemia	Linezolidum	Monitorizarea lunară a hemoleucogra mei desfasurate.	Dacă anemia este categorizată moderată – severă, se recomandă de a sista tratamentul cu Linezolidum până la normalizarea valorilor hemoglobinei. Ar putea fi reluat cu doză mai mică decât cea recomandată (10 mg/kg o dată pe zi). În cazul copiilor se recomandă cure mai scurte de Linezolidum.
Trombocitopenia	Linezolidum	Monitorizarea lunară a hemoleucogra mei desfășurate.	Dacă trombocitopenia este categorizată moderată-severă, se recomandă de a sista tratamentul cu Linezolidum până la normalizarea valorii trombocitelor. Ar putea fi reluat cu doză mai mică decât cea recomandată (10 mg/kg o dată pe zi). În cazul copiilor se recomandă cure mai scurte de Linezolidum.
Leucopenia	Linezolidum	Monitorizarea lunară a hemoleucogra mei desfășurate.	Dacă leucopenia este categorizată moderată - severă, se recomandă de a sista tratamentul cu Linezolidum până la normalizarea valorii leucocitelor. Ar putea fi reluat cu doză mai mică decât cea recomandată (10 mg/kg o dată pe zi). În cazul copiilor se recomandă cure scurte de Linezolidum.
Dereglări de auz	Amikacinum, Streptomycinum*	Audiometrie	Oprăți medicamentul injectabil dacă pierderea auzului > 26 dB (gradul 1), substituind cu un medicament alternativ.

			Medicamentele injectabile nu trebuie utilizate dacă acuitatea auditivă nu poate fi monitorizată prin audiometrie.
Disfuncția glandei tiroide	Ethionamidum*, Protionamidum* PAS	Teste sanguine regulate (TSH); manifestări clinice de hipotiriodism sau mărire în dimensiuni a glandei tiroide	Administrare de L-Tiroxină dacă (a) este diagnosticat hipotiriodismul clinic sau (b) a crescut valoarea TSH și a scăzut FT4 (tiroxina liberă). La copii, tiroxina este excretată mai repede decât la adulți, deci pot avea nevoie de doze mai mari de substituit Copii (4-15 ani): 4 mcg/kg/zi (200 mcg - doză maximă). Copii (1-3 ani): 10-15 mcg/kg/zi (200 mcg - doză maximă). Monitorizarea TSH lunar și creșterea dozei cu 25 mcg până când TSH se normalizează (TSH <5mIU/L). În cazul în care a crescut repetat TSH și FT4 este în limitele normei de repetat testul peste o lună. Disfuncția tiroidiană se rezolvă după întreruperea tratamentului. Înlocuirea hormonilor trebuie să continue cel puțin 2-3 luni după finalizarea tratamentului DR-TB completat.
Disbalanță electrolică	Amikacinum, Streptomycinum* Kanamycinum*, Capreomycinum*	Teste sanguine regulate (potasiu)	Dacă valorile potasiului sunt scăzute, se recomandă administrarea potasiu peroral, recomandabilă fiind asocierea magneziului. Dacă potasiul < 2,5 meq se recomandă internarea pacientului, cu administrarea potasiului i.v.
Insuficiență renală	Amikacinum, Streptomycinum*	Teste sanguine regulate (potasiu), simptome de hiperpotasemie	Dacă crește creatinina sau valorile potasiului: excluderea din administrare și substituirea cu un alt medicament permis; se recomandă administrarea dozei de trei ori pe săptămână sau reducerea acesteia.
Erupție cutanată severă (Sindrom Stevens-Johnson)	Orice medicament, deși unele sunt mai susceptibile de a provoca erupții cutanate, de exemplu PZA.	Erupție cutanată severă	Stoparea tratamentului. De așteptat până când situația clinică se va îmbunătăți, apoi se vor reintroduce medicamentele unul după altul în mod succesiv, la fiecare 2 zile, monitorizând clinic pacientul.
Greața și voma	Ethionamidum*, Protionamidum* PAS	Clinic	De separat dozele de Ethionamidum*/Protionamidum* și PAS de celelalte medicamente, cu administrare seara; Reducerea dozei de Ethionamidum*/Protionamidum* și creșterea ulterioară

			până la doza completă timp de 2 săptămâni. Atenție la hepatotoxicitate, hepatită, pancreatită sau presiunea intracraniană crescută.
Neuropatia periferică	Isoniazidum, Linezolidum, Cycloserinum* (mai rar)	Clinic	De asociat Pyridoxinum. În neuropatie evidentă, se va stopa administrarea Linezolidum sau Isoniazidum și substituirea cu alte preparate. S-ar putea examina posibilitatea reintroducerii Linezolidum în doză mai mică (în cazul în care este principalul preparat din schema de tratament), cu monitorizare frecventă și să întreruperea administrării acestuia în cazul în care orice semne sau simptome progresează sau se repetă. În cazul copiilor este dificilă o astfel de monitorizare. Dar o cură mai scurtă de Linezolidum ar putea fi administrată la copii mici.
Diareea	PAS	Clinic	Vor fi examinate și alte cauze și se va încuraja hidratarea; se va reduce doza; se va analiza substituirea preparatului. Se va asocia Loperamida pacientului care nu acuză febră și scaun cu sânge.
Probleme neuropsihiatrice	Terizidonum*, Cycloserinum*, Isoniazidum, Levofloxacinum Moxifloxacinum	Convulsii, cefalee, schimbări de comportament, depresie, tulburări de somn.	Verificarea dozei; Stoparea medicamentului incriminat; dacă simptomele persistă, reintroduceți preparatul anulat și stopați urmatorul medicament susceptibil; Dacă simptomele sunt severe sau persistente, stopați sau reduceți doza preparatelor susceptibile.
Probleme articulare	Pyrazinamidum, Levofloxacinum Moxifloxacinum	Clinic	Verificarea dozei; diminuarea dozei/ stoparea preparatului vinovat. Asocierea preparatelor antiinflamatoare. În cazul unei evoluții acute, cu hiperemie și hipertermie locală într-o articulație, de exclus alte patologii (gută, infecții, boli autoimune, artrită TB etc.)
Durere după injectare	Amikacinum, Streptomycinum*	Clinic	De adăugat anestezic local la medicamentele nominalizate (în volume egale); întreruperea injectării și înlocuirea cu un alt preparat; dacă durerea este severă, se recomandă divizarea dozei și administrarea separat a jumătate de doză în două locuri diferite.
Prelungirea QTc	Moxifloxacinum Bedaquilinum,	Monitorizare lunară a ECG.	ECG repetat;

	Clofaziminum*, Delamanidum*	Atenționare la așa simptome precum: leșin, palpitații sau durere toracică severă. Intervalul QTc se consideră prelungit dacă este > 500msec sau >50msec și pacientul prezintă simptome.	Verificarea electroliților și corectarea nivelului acestora la necesitate, cu repetarea testului. Verificarea medicamentelor auxiliare care ar putea prelungi intervalul QTc; Verificarea funcției gl. tiroide (în cazul hipotiroidismului se va trata corespunzător); De oprit tratamentul cu Moxifloxacinum și reevaluarea intervalului QTc; dacă este încă prelungit. De întrerupt Clofaziminum* sau Bedaquilinum.
Pigmentarea/depigmentarea pielii	Clofaziminum*	Pe parcursul tratamentului pielea capătă o culoare maro sau portocalie închis și poate deveni foarte uscată.	De a asigura pacientul că în 2-3 luni după stoparea tratamentului culoarea pielii va reveni la normal Pielea uscată se va hidrata prin aplicare de creme.

*Produse medicamentoase nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor, dar recomandate de Ghidurile internaționale bazate pe dovezi.

Caseta 46. Monitorizarea nutriției pentru copiii cu TB MDR.

- Unul dintre principalii indicatori ai monitorizării clinice a copiilor care primesc tratament pentru TB MDR este îmbunătățirea stării nutriționale:
 - ✓ Dacă la un copil nu se îmbunătățește starea nutrițională în timpul tratamentului TB MDR, pronosticul este nefavorabil.
 - ✓ Există mai multe modalități de a urmări starea nutrițională a unui copil cu TB MDR supus tratamentului. Până a iniția tratamentul, trebuie de măsurat masa corporală, înălțimea și circumferința medie a umărului. Mărima circumferinței medii a umărului este un indicator al malnutriției acute. În așa caz, vor fi luate măsuri urgente pentru consolidarea nutriției.
 - ✓ Indicatorii de creștere și greutate trebuie înregistrați lunar.
 - ✓ Rapoartele: masa corporală/vârstă și masa corporală/înălțime trebuie calculate pentru toți copiii cu vârstele cuprinse între 0 și 5 ani, iar pentru cei de 5 - 19 ani, trebuie calculat indicele de masă corporală.
 - ✓ Deși există multe metode care pot fi utilizate pentru evaluarea stării nutriționale, este deosebit de important de a monitoriza pacienții cu TB MDR pentru a se asigura că valorile indicilor sunt în creștere.

Notă: Dacă la copil nu îmbunătățește starea nutrițională, acest lucru sugerează că tratamentul TB MDR nu este efectuat la nivelul corespunzător (sau există alte motive clinice care trebuie diagnosticate și tratate).

- Copiii cu TB MDR au nevoie de o dietă cu mai bogată în calorii comparativ cu copii sănătoși, din cauza metabolismului crescut în urma tratamentului antituberculos. Lipsa adaosului ponderal este un indicator precoce și clar că tratamentul TB MDR nu are succes.
- Vitaminele pot fi surse importante de micronutrienți esențiali, iar vitamina B6 trebuie administrată tuturor copiilor care beneficiază de tratament TB MDR. Aportul exagerat de

- vitamine ar putea crește încărcarea medicamentoasă la copil și, prin urmare va fi afectată absorbția lor.
- Se vor servi mai multe mese mici de-a lungul zilei. Mai multe mese în porții mici cu mai multe calorii pot ajuta copilul să crească în greutate mai repede. În special la cei care acuză greață și vomă, simptome apărute pe fondat de tratament antituberculos administrat.

Tabelul 29. Evaluarea rezultatelor de tratament al pacienților cu TB RR/MDR [26].

Categorie	Descriere
Vindecat	Pacientul cu RR/MDR TB care a efectuat cura completă de tratament pentru MDR TB conform protocolului național și nu are criterii pentru evaluare „eșec”, dar care are trei sau mai multe culturi negative, efectuate la cel puțin 30 de zile interval, după finalizarea fazei intensive.
Tratament încheiat	Pacientul cu RR/MDR TB care a efectuat cura completă de tratament pentru MDR TB conform protocolului național și nu are criterii pentru evaluare „eșec”, însă nu are trei sau mai multe culturi negative efectuate la cel puțin 30 de zile interval, după finalizarea fazei intensive
Eșec	Pacientul cu RR/ MDR TB care urmează tratament pentru MDR TB căruia i s-a stopat tratamentul sau i s-a modificat schema de tratament cu cel puțin 2 medicamente antituberculoase, din considerentele: ✓ lipsa conversiei după faza intensivă sau ✓ reversia apărută în faza de continuare (după conversie), sau ✓ apariția rezistenței dobândite suplimentare (la ftorchinolone sau injectabile de linia II), sau ✓ apariția reacțiilor adverse majore la medicamente antituberculoase.
Pierdut din supraveghere	Pacientul cu RR/ MDR TB: ✓ care a întrerupt administrarea tratamentului pentru MDR TB pentru 2 luni consecutive sau mai mult; ✓ pierdut din supraveghere/alte cauze; ✓ pierdut din supraveghere/plecat temporar din țară; ✓ pierdut din supraveghere/ plecat definitiv din țară.
Deces	Pacientul cu RR/ MDR TB care a decedat din orice cauză în tratamentul pentru MDR TB. La aceste cazuri se va specifica cauza decesului: ✓ deces prin progresarea tuberculozei; ✓ deces din alte cauze.
Transfer	Pacientul cu RR/MDR TB care pe parcursul tratamentului pentru MDR TB a fost transferat în altă instituție de evidență pentru continuarea tratamentului
Neevaluat	Pacientul cu RR/ MDR TB căruia nu s-a stabilit rezultatul tratamentului (cu acest rezultat se vor evalua pacienții eliberați din sistemul penitenciar, care încă nu au finalizat tratamentul

C.2.5.4. Supravegherea pacientului după finalizarea tratamentului

Caseta 47. Criteriile de supraveghere a pacientului după finalizarea cu succes a tratamentului.

Supravegherea activă a pacientului care a urmat tratament antituberculos se va efectua de către medicul ftiziopneumolog.

Tuberculoza sensibilă	Tuberculoza drogrezistentă
-----------------------	----------------------------

• Durata de supraveghere – 1 an după finalizarea tratamentului • Periodicitatea – o dată la 6 luni • Criterii de supraveghere activă: ✓ examen clinic (la fiecare vizită); ✓ microscopic (6, 12 luni); ✓ radiologic (6, 12 luni).	• Durata de supraveghere – 2 ani după finalizarea tratamentului • Periodicitatea – o dată la 6 luni • Criterii de supraveghere activă: ✓ examen clinic (la fiecare vizită); ✓ microscopia și cultura (6, 12, 18, 24 de luni); ✓ radiologic (12, 24 de luni).
Notă. În caz de necesitate, examinările pot fi efectuate mai frecvent.	

C.2.5.5. Particularități ale managementului TB MDR/XDR

Caseta 48. Managementul pacienților la care tratamentul TB MDR/XDR a eșuat

Evaluarea pacienților cu risc de eșec:

- Pacienții care nu prezintă semne de ameliorare după patru luni de tratament, prezintă un risc sporit de eșec al tratamentului.

Examinați datele bacteriologice:

- Frotiurile și culturile pozitive sunt cele mai puternice dovezi că un pacient nu reacționează la tratament.
- O singură cultură pozitivă, în prezența unui răspuns clinic bun poate fi cauzată de o contaminare în laborator sau eroare. Culturile ulterioare care sunt negative sau în care numărul de colonii este în scădere pot ajuta la dovedirea faptului că rezultatul aparent pozitiv nu reflectă eșecul tratamentului.
- Frotiurile pozitive cu culturi negative pot fi cauzate de prezența bacililor morți și, prin urmare, nu pot indica eșecul tratamentului.
- Rezultate repetate cu culturile și frotiurile negative la un pacient cu deteriorare clinică și radiologică pot indica faptul că pacientul are și altă boală decât TB MDR.

Evaluați atent aderența:

- Discutați cu pacientul într-o manieră non-conflictuală despre eventualele probleme de aderență.
- Dacă pacientul primește îngrijire la nivelul comunității, discutați singur cu suporterul TB drogrezistente. Luați în considerare înlocuirea suporterului TB drogrezistente, dacă DOT nu se face corect, indiferent de motiv.
- În cazul în care aderența este suspectă, luați în considerare schimbarea modului în care pacientul primește DOT. Dacă pacientul primește îngrijire pe bază unei instituții medicale, luați în considerare trecerea la altă instituția medicală. Luați în considerare internarea pacientului.

Evaluați clinic pacientul:

- Luați în considerare bolile care scad absorbția medicamentelor (de exemplu, diaree cronică) sau pot duce la imunosupresie (de exemplu, HIV/SIDA).
- Luați în considerare bolile care imită eșecul (infecție cronică cu micobacteriile non-TB).
- Revizuiți regimul de tratament în ceea ce privește antecedentele medicale, contactele, precum și toate rapoartele TSM. TSM la medicamentele de linia II trebuie efectuată, dacă nu este deja făcută.
- Modificările în tratament pot fi făcute mai devreme de patru-șase luni, dacă conversia nu este văzută și dacă există deteriorare clinică.
- Nu adăugați unul sau două medicamente la un regim eșuat. Când un nou regim se începe din cauza eșecului, rezultatul final trebuie să fie înregistrat în registrul de tratament TB MDR și trebuie dat un nou număr de înregistrare a tratamentului.
- Luați în considerare intervenția chirurgicală.

Caseta 49. Conduita pacienților cu eșec terapeutic după tratamentul TB MDR.

Monitorizarea durerii. Paracetamolul calmează durerea, Codeinum* este utilizată împotriva tusei. În anumite cazuri, se vor utiliza analgezice cu potență analgezică mai mare.

Support nutrițional.

Ameliorarea respirației. Oxigenul va fi utilizat pentru a reduce insuficiența respiratorie. În general, este indicat ca pacienții cu $pO_2 < 55$ mm Hg sau $O_2Sat < 89\%$ trebuie titrați pentru a mări $O_2Sat > 90\%$. Administrarea oxigenului va fi inițiată cu 2-4 l/min prin canula nazală. Dacă sunt necesare mai mult de 5 l/min, oxigenul va fi livrat prin mască.

Vizite medicale permanente. Chiar dacă terapia a fost întreruptă, vizitele medicului și ale echipei medicale vor continua.

Continuarea administrării medicamentelor patogenetice.

Internare, asistență medicală în condiții de spital sau acasă.

Este dificil să ai în preajmă un membru al familiei grav bolnav, de aceea, familiile ar putea interna pacienții în spitale, unde aceștia vor primi îngrijiri, sau asistența va fi oferită pentru familiile care vor să îngrijească de bolnav acasă.

Măsuri de monitorizare a infecției. Pacientul care nu mai primește tratament din cauza eșecului, rămâne contagios pentru perioade îndelungate, având rezistență la diferite medicamente. Măsurile de monitorizare a maladiei sunt foarte importante în cazul acestor pacienți și vor fi implementate în condiții casnice sau de spital.

C.2.5.6. Managementul co-infecției TB/HIV.

Caseta 50. Particularitățile TB la persoanele HIV infectate [8, 13, 23, 22, 41].

Particularitățile clinice ale TB la persoanele HIV infectate:

- ✓ la persoanele HIV-infectate se depistează TB extrapulmonară mai frecvent;
- ✓ TB extrapulmonară este asociată cu TB pulmonară;
- ✓ TB miliară.

La pacienții cu TB EP HIV-infectați se lezează:

- ✓ GL periferici (cervicali, axilari, inghinali);
- ✓ GL centrali (mediastinali, bronhopulmonari, mezenteriali);
- ✓ membranele seroase (pleurezie, pericardită, peritonită);
- ✓ SNC (meningită, tuberculom cerebral);
- ✓ oasele;
- ✓ pielea și țesutul adipos subcutanat (abces rece).

La persoanele infectate HIV se constată mai frecvent:

- ✓ TB formă abacilară;
- ✓ tabloul radiologic atipic.

Tabloul radiologic al TB P la persoanele în stadiile precoce ale infecției HIV:

- ✓ afectarea preponderentă a segmentelor pulmonare apicale;
- ✓ prezența cavităților în țesutul pulmonar;
- ✓ pleurezia.

Tabloul radiologic al TB P la persoanele în stadiile tardive ale infecției HIV:

- ✓ lipsa cavităților;
- ✓ afectarea GL intratoracici;
- ✓ afectarea segmentelor medii și bazale;
- ✓ diseminarea pulmonară miliară;
- ✓ aspectul radiologic reticulonodular.

Caseta 51. Screening-ul HIV la bolnavii cu TB [8, 13, 23, 22, 41].

Consilierea și testarea voluntară la HIV este indicată obligatoriu tuturor persoanelor, de toate vârstele cu TB prezumtivă sau deja confirmată.

Testarea la HIV se va face doar după o consiliere pre-test și obținerea consimțământului. În toate situațiile va fi promovată testarea voluntară, confidențială.

Pacienților cu TB prezumtivă sau confirmată li se recomandă testul HIV la prima vizită la medicul de familie și obligatoriu trebuie efectuat la prima vizită la medicul ftiziopneumolog (în cazul când nu a fost testat de AMP).

Caseta 52. Screening-ul tuberculozei la persoanele HIV-pozitive.

Programul Național de prevenire și control al infecției HIV/SIDA și infecțiilor cu transmitere sexuală în strânsă colaborare cu Programul Național de control TB trebuie să asigure depistarea formelor active de tuberculoză la persoanele care trăiesc cu HIV.

În momentul când persoana este identificată a fi HIV-pozitivă, se va aplica minimul de investigații pentru diagnosticul tuberculozei.

Având în vedere riscul sporit de TB, toate persoanele care trăiesc cu HIV, indiferent unde urmează tratamentul, trebuie examinate cu regularitate pentru TB - de fiecare dată când vizitează un centru medical sau la fiecare contact cu un lucrător medical.

La fiecare vizită la medicul infecționist sau la medicul de familie a PTH, screening-ul pentru TB trebuie să înceapă cu verificarea unui simptom din următoarele patru simptome:

- ✓ tuse prezentă;
- ✓ febră;
- ✓ pierderea ponderală;
- ✓ transpirație nocturnă.

Prezența unuia sau a mai multor simptome dintre aceste sugerează necesitatea de a efectua teste de diagnostic TB.

În cazul în care pacienții care trăiesc cu infecția HIV prezintă semne clinice caracteristice TB P sau TB EP, sau dacă este depistat un contact recent cu un bolnav de TB, este necesar de efectuat o examinare pentru diagnosticul TB activă.

Pentru excluderea sau confirmarea diagnosticului TB se efectuează:

- ✓ examinarea clinică;
- ✓ Xpert MTB/RIF;
- ✓ examenul radiologic;
- ✓ microscopia sputei la BAAR;
- ✓ examinarea bacteriologică a sputei cu TSM (metode rapide).

La persoanele cu simptome de TB extrapulmonară trebuie să fie efectuate examinări microbiologice (BAAR, Xpert MTB/RIF sau cultură) ale materialelor obținute prin aspirație sau biopsia țesuturilor; la pacienții cu semne de infecție diseminată sau de imunodeficiență progresivă pot fi utile hemoculturile.

Caseta 53. TARV la persoanele cu co-infecție TB/HIV.

- TARV se indică la toate persoanele cu infecția HIV și TB activă, indiferent de numărul de celule CD4.
- TARV se va iniția cât mai curând, în primele 8 săptămâni, de la debutul tratamentului antituberculos.
- Persoanele care trăiesc cu HIV și bolnavii de tuberculoză cu imunodeficiență pronunțată (celule CD4 mai mic de 50 celule/mm³), trebuie să înceapă imediat TARV - în primele două săptămâni de la inițierea tratamentului antituberculos.

- În prezența meningitei tuberculoase, TARV trebuie amânată până la finalizarea fazei intensive de tratament TB.
- În cazul pacienților HIV pozitivi, fără TB MDR, un regim TARV de prima linie trebuie să includă doi inhibitori nucleozidici de revers-transcriptază, plus un inhibitor non-nucleozidic de revers-transcriptază. Regim TARV de prima linie preferat este TDF + FTC(3TC) + EFV sau TDF+FTC(3TC)+DTG cu DTG 50mg suplimentar .
- Utilizarea DTG, LPV/r și RAL cu schemele de tratament antituberculos care conțin Rifampicinum* vor necesita ajustarea dozei. Utilizarea ATV/r și DRV/r nu este recomandată în combinație cu Rifampicinum*.
- În cazurile când nu sunt posibile combinațiile cu Rifampicinum*, se va utiliza Rifabutinum*.
- Decizia inițierii tratamentului ARV și modificarea schemei de tratament aparține medicului infecționist.

Caseta 54. Tratamentul TB la persoanele cu co-infecție TB/HIV.

- La începutul tratamentului va fi examinată sputa prin metode rapide și prin metoda culturală cu TSM la toți pacienții.
- Tratamentul TB are prioritate în raport cu TARV.
- Tratamentul TB trebuie început din momentul stabilirii diagnosticului de TB activă.
- Tratamentul TB se efectuează conform schemelor standard de tratament cu administrare zilnică a tratamentului.
- Răspunsul terapeutic optimal se obține, dacă schema terapeutică include H și R.
- R este indicată pe toată durata tratamentului.
 - La toți pacienții cu co-infecția TB/HIV pozitivi se va asocia tratamentul preventiv cu **Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum** 960 mg pe zi, per os, pe toată durata tratamentului antituberculos.

Notă:

- Datele disponibile indică faptul că **Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum** este efectiv în prevenirea pneumoniei cauzate de *Pneumocystis jirovecii* și encefalitei cauzate de *Toxoplasma gondii*, și, probabil, de o serie de alte infecții bacteriene la persoanele care trăiesc cu HIV și TB.
- La încheierea tratamentului TB pentru toate persoanele cu TB și HIV trebuie luată decizia privind finalizarea utilizării profilactice a **Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum**: administrarea **Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum** poate fi întreruptă la persoanele cu CD4 peste 350 celule/mm³ mai mult de 3 luni de la inițierea TARV.

Caseta 55. Interacțiunea dintre preparatele antituberculoase și antiretrovirale.

Unele medicamente antituberculoase reduc nivelul seric al preparatelor antiretrovirale.

În situațiile în care **TARV a fost început anterior stabilirii diagnosticului de TB**, se vor asocia ambele terapii, luându-se în considerație interacțiunea dintre R și preparatele antiretrovirale.

Interacțiunea dintre preparatele anti-TB de linia a doua și antiretrovirale:

Bedaquilinum. Acest medicament este metabolizat de către CYP3A4 și are interacțiuni medicamentoase cu multipli inhibitori de protează și inhibitorii non-nucleozidici de revers-transcriptază.

Ethionamidum*/ **Protionamidum***. Pe baza informațiilor limitate existente despre metabolismul thiamidelor (Ethionamidum* și Protionamidum*), această clasă de medicamente poate avea interacțiuni cu medicamentele antiretrovirale. Ethionamidum*/ Protionamidum* sunt metabolizate de sistemul CYP450, deși nu se știe care dintre enzimele CYP sunt responsabile. Date certe privind necesitatea modificării dozelor Ethionamidum*/ Protionamidum* și/sau medicamentelor antiretrovirale în timpul tratamentului concomitent al TB drogrezistente și HIV nu sunt.

Caseta 56. Sindromul de reconstrucție inflamatorie imună (IRIS):

IRIS - agravarea paradoxală a stării clinice după inițierea TARV – la 1/3 dintre pacienți cu co-infecția TB/HIV și apare ca rezultat al reconstruirii imune datorate administrării simultane a TARV;

Mai frecvent, la pacienții cu nivelul CD4 foarte jos (<100 celule/mm³);

Se manifestă în primele 2-8 săptămâni de la inițierea TARV prin:

- ✓ febră înaltă;
- ✓ apariția sau majorarea GL periferici sau mediastinali;
- ✓ extinderea leziunilor în SNC;
- ✓ extinderea procesului la Rg OCT.

Pacienții cu SIDA avansată pot prezenta agravare clinică din cauza altor motive. Noi infecții oportuniste sau infecții subclinice anterioare pot fi demascate după reconstituirea imună și pot provoca agravarea clinică.

IRIS poate fi, de asemenea, confundată cu esec al tratamentului TB, iar la pacienții co-infecțați TB/HIV poate progresa din cauza rezistenței la medicamente.

Managementul IRIS este complex și depinde de starea clinică a pacientului și a organului și de gradul de implicare.

La pacienții cu IRIS în forme ușoare se administrează medicamente antiinflamatorii nesteroidiene, iar în formele moderate și severe ale bolii pentru ameliorarea stării clinice și reducerea timpului de spitalizare se prescriu corticosteroizi - **Prednisolonum** în doză de 1-1,5 mg /kg pe zi, timp de cel puțin două săptămâni, urmate de o reducere treptată a dozei timp de cel puțin o lună.

Caseta 57. Tratamentul preventiv al TB la persoanele infectate cu HIV [12, 29, 30]:

Efectuarea tratamentului preventiv al TB la persoanele care trăiesc cu HIV este un element-cheie al asistenței medicale în procesul de prevenire a TB la persoanele care trăiesc cu HIV.

- Adolescenții care trăiesc cu HIV și care puțin probabil să aibă tuberculoză activă trebuie să primească tratamentul preventiv ca parte a unui pachet cuprinzător de îngrijire HIV. Tratamentul trebuie acordat acestor persoane indiferent de gradul de imunosupresie, inclusiv celor care urmează TARV și celor tratați anterior cu preparatele antituberculoase, precum și femeilor însărcinate (recomandare puternică, dovezi de înaltă calitate).
- Medicii infecționiști din serviciile de tratament și îngrijire pentru infecția HIV sunt responsabili pentru efectuarea acestui tratament.
- Terapie preventivă cu Isoniazidum pe durata cel puțin 6 - 9 luni este indicată:
 - ✓ persoanelor care trăiesc cu HIV, indiferent de gradul lor de imunodeficiență, inclusiv celor care urmează TARV și celor tratați anterior cu preparatele antituberculoase, precum și femeilor însărcinate;
 - ✓ tratamentul preventiv se efectuează cu Isoniazidum 10 mg/kg la copii și 5 mg/kg la adulți (doza nu va depăși 300 mg în 24 de ore), cu administrare zilnică.

- Rifapentina și Isoniazidum săptămânal timp de 3 luni pot fi oferite ca o alternativă la 6 luni de monoterapie cu Isoniazidum ca tratament preventiv atât pentru adulți, cât și pentru copii (recomandare condiționată, dovezi de calitate moderată).

Notă: regimurile care conțin Rifampicinum* și Rifapentină trebuie prescrise cu precauție persoanelor care trăiesc cu HIV care sunt pe TARV din cauza interacțiunilor medicamentoase potențiale.

- Tratamentul preventiv cu Isoniazidum adolescenților care trăiesc cu HIV și este puțin probabil să aibă boală TB activă trebuie să fie administrat indiferent de gradul de imunosupresie, istoricul tratamentului antituberculos anterior și sarcina (recomandare condiționată, dovezi de calitate scăzută).

Notă: Utilizarea testului tuberculinic este încurajată ori de câte ori este posibil, dar nu este o condiție prealabilă pentru tratamentul preventiv.

- Se va efectua numai după excluderea TB active și semnarea de către pacient a consimțământului informat.
- Prolungirea duratei tratamentului preventiv, se va decide individual, în cazul fiecărui pacient, reieșind din riscurile clinico-epidemiologice.
- Tratamentul preventiv cu Isoniazidum impune administrarea Pyridoxinum (vitamina B₆) în doză de 25 mg zilnic.
- În prezența hepatitei (acute sau cronice) sau a simptomelor de neuropatie periferică, precum și utilizarea frecventă și abuzivă de alcool, pacienții trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului din cauza unui risc mai mare de reacții adverse.

Notă. Utilizarea unui singur medicament (Isoniazidum) în timpul tratamentului preventiv nu crește riscul apariției formelor rezistente de TB la Isoniazidum.

Tabelul 30. Monitorizarea pacienților care primesc tratament antituberculos și TARV [8, 13, 23, 22, 41].

Evaluarea	Săptămâni				Luni										
	0	2	4	8	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Anamnestical bolilor TB și HIV	X													X	
Examenul obiectiv	X	X	X	X	X			X						X	
Comorbidități	X							X						X	
Examenul microbiologic la MBT*	X			X	X		X	X		X					
Aderența la tratament (primirea medicamentelor anti-TB și antiretrovirale)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Testele de laborator de rutină: ✓ nivelul de hemoglobină; ✓ hemoleucogramă; completă și numărul de trombocite; ✓ testele funcționale hepatice (ALT, AST și bilirubina); ✓ creatinina; ✓ analiza generală urinei.	X			X				X						X	
Numărul limfocitelor	X							(x)							

Încărcătura virală (dacă este disponibilă)	X							(X)						X
Examenul radiologic OCT	X							X						X
Examinarea ginecologică	X							X						X
Testul la sarcină	X													X

X: obligatoriu; (X): opțional.

*se va efectua la sfârșitul lunii a treia și a opta, în cazul în care pacientul urmează schemă de tratament TB de opt luni. Pacienții cu TB MDR trebuie să facă lunar examenul sputei.

C.2.5.7. TB în timpul sarcinii și managementul nou-născutului de la mamă cu tuberculoză [3, 4, 6, 8, 11, 14, 16, 22, 41].

Caseta 58. Particularitățile tuberculozei în perioada sarcinii și alăptării.

- Cele mai sensibile la infecția TB sunt femeile în primul trimestru de sarcinii și după avort.
- Cele mai frecvente forme de TB în perioada sarcinii sunt:
 - ✓ Pleurezia tuberculoasă;
 - ✓ TB pulmonară infiltrativă cu distrucție;
 - ✓ TB miliară.
- În caz de TB netratată crește riscul infectării intrauterine a fătului (TB congenitală).
- La gravidele care suferă de TB se constată nașterea prematură de 2 ori mai frecvent (îndeosebi la pacientele din grupele social-vulnerabile):
 - ✓ nou-născuții se îmbolnăvesc mai frecvent;
 - ✓ copiii se nasc subponderali;
 - ✓ de 6 ori crește riscul mortalității perinatale.

Caseta 59. Planificarea familiei în perioada tratamentului tuberculozei.

- Înainte de inițierea tratamentului anti-TB, la femeile de vârstă fertilă trebuie exclusă prezența sarcinii. Astfel, înainte de a iniția tratamentul este recomandabilă efectuarea testului de sarcină și consultația medicului ginecolog.
- Examenul radiologic OCT la femeile de vârstă fertilă se face între 5-a și a 10-a zi a ciclului menstrual.
- **Rifampicinum*** scade eficacitatea contraceptivelor orale. Pacientele pot alege un contraceptiv oral, care conține o doză mare de estrogen (50 µg), medroxiprogesteron IM sau metodele de barieră (diafragmă, prezervativ, dispozitivul intrauterin (DIU sau sterilet).
- Femeile de vârstă fertilă, bolnave de TB, trebuie informate despre posibilele complicații în timpul sarcinii.

Caseta 60. Particularitățile tratamentului tuberculozei în perioada sarcinii și alăptării.

TB și sarcina sunt două condiții care se influențează reciproc negativ, iar asocierea lor se însoțește de un prognostic prost. TB activă în timpul sarcinii trebuie tratată. Netratată, duce la consecințe grave atât pentru mamă cât și pentru copil. Debacilarea gravidei cu TB este prioritară.

- Tratamentul antituberculos trebuie inițiat imediat după stabilirea diagnosticului.
- Preparatele antituberculoase de linia I pot fi folosite cu siguranță în timpul sarcinii și alăptării cu excepția Streptomycinum*. **Rifampicinum*** poate crește metabolismul Fitomenadionei (vitamina K), generând tulburări de coagulare. Se recomandă administrarea profilactică de Fitomenadionă mamei și nou-născutului, în caz că mama a urmat **Rifampicinum*** în timpul sarcinii.

Pentru mamă:

- ✓ Phytomenadionum per oral: 10 mg/zi timp de 15 zile înainte de data preconizată a nașterii;
- ✓ Necătând la profilaxia maternă, copilul are nevoie de Fitomenadionă administrată intramuscular, pentru a preveni boala hemoragică a nou-născutului.

Pentru nou-născut:

- ✓ Phytomenadionum intramuscular: o singură doză - 1mg, în ziua nașterii.
- Femeilor însărcinate sau care alăptează și urmează tratament cu **H** li se recomandă suplimentarea zilnică cu 10-25 mg de Pyridoxinum. În plus, copilul alăptat trebuie să primească Pyridoxinum peroral 5 mg/zi.
- În cazul TB MDR:
 - ✓ tratamentul cu preparatele de linia II e posibil de indicat din trimestrul II de sarcină sau mai devreme, în cazul în care este pusă în pericol viața și sănătatea mamei sau a copilului;
 - ✓ în astfel de cazuri, se recomandă să fie individualizat un regim lung, pentru a include componente cu un profil de siguranță bine stabilit;
 - ✓ fortificarea tratamentului se va efectua după naștere, prin asocierea altor preparate;
 - ✓ **Amikacinum, Streptomycinum*, Protionamidum* și Ethionamidum*** sunt de obicei contraindicate în timpul sarcinii;
 - ✓ în sarcină trebuie evitată administrarea aminoglicozidelor (efect ototoxic la făt) și **Ethionamidum*** (potențează sindromul dispeptic la gravide și are efect teratogen);
 - ✓ **Levofloxacinum, Cycloserinum*** și **PAS** - sunt date limitate, privind siguranța utilizării de lungă durată în timpul sarcinii, dar sunt considerate medicamentele de alegere pentru tratamentul TB MDR în timpul sarcinii;
 - ✓ date privind siguranța **Bedaquilinum** și **Delamanidum*** în sarcină și în timpul alăptării lipsesc;
 - ✓ rezultatele tratamentului și evoluția sarcinii, precum și supravegherea post-partum pentru anomalii congenitale trebuie documentate pentru a ajuta la informarea viitoarelor recomandări pentru tratamentul TB MDR în timpul sarcinii.
- În perioada de alăptare se administrează schema completă de tratament antituberculos.
- În cazul diagnosticării la mamă TB RR/MDR va fi încurajată alimentația artificială.
- Pe toată perioada de alăptare se recomandă respectarea măsurilor de control al infecției.

Caseta 61. TB congenitală și neonatală.

TB congenitală este o TB dobândită intrauterin, prin răspândirea hematogenă a MBT prin vasele ombilicale sau în momentul nașterii prin aspirație, prin ingerarea lichidului amniotic infectat, sau a secrețiilor cervico-vaginale. TB congenitală se prezintă, de obicei, în primele 3 săptămâni de viață și mortalitatea este mare.

TB neonatală este o TB dobândită după naștere, prin expunerea la un caz infecțios de TB, de obicei mama, dar uneori poate fi și un alt contact apropiat.

Este adesea dificil să se facă diferențierea dintre TB congenitală și neonatală, dar managementul este același în ambele situații. Ambele forme se vor referiri, aici, ca TB neonatală. TB neonatală poate fi asimptomatică sau simptomatică.

Simptomele TB neonatale sunt, de obicei, nespecifice și includ:

- ✓ letargie;
- ✓ febra;
- ✓ pofta de mâncare scăzută;
- ✓ greutate mică la naștere;
- ✓ puțin adaugă în greutate.

Semnele clinice sunt, de asemenea, nespecifice și pot include:

- ✓ detresă respiratorie;
- ✓ pneumonie care nu se supune tratamentului;

✓ hepatosplenomegalie; ✓ limfadenopatie; ✓ distensie abdominală cu ascită sau ✓ un tablou clinic de „sepsis neonatal” cu TB diseminată.
Diagnosticul de TB trebuie inclus în diagnosticul diferențial al: ✓ infecției neonatale cronice cu un răspuns slab la terapia antibacteriană; ✓ infecției congenitale; ✓ pneumoniei atipice.
Cel mai important indiciu pentru diagnosticul de TB la nou-născuți este istoricul matern de TB sau de infecție cu HIV. Punctele critice din istoricul matern includ: ✓ pneumonia care nu se supune tratamentului; ✓ tratamentul TB în trecut; ✓ contact cu un caz index de TB și inițierea recentă a tratamentului TB.

Caseta 62. Conduita copiilor de la mame cu TB postpartum

- Dacă tuberculoza este depistată în timpul sarcinii:
 - ✓ biopsia placentei; examinarea lichidului amniotic, aspiratului gastric, lichidului cefalorahidian (la indicații clinice) la BAAR, MBT;
 - ✓ examenul radiologic OCT;
 - ✓ examenul fundului de ochi;
 - ✓ consultația ftizipneumologului.

Aceste examinări se efectuează până la externarea copilului din staționar.
- Dacă tuberculoza este depistată în timpul tratamentului:
 - ✓ biopsia placentei; examinarea lichidului amniotic, aspiratului gastric, lichidului cefalorahidian (la indicații clinice) la BAAR, MBT;
 - ✓ consultația ftizipneumologului.
- Tuberculoză vindecată - nu se fac examinări suplimentare.

Caseta 63. Managementul nou-născutului asimptomatic expus la TB maternă

- TB trebuie exclusă la nou-născutul a cărui mama este cu TB suspectată sau confirmată.
- Trebuie determinată contagiozitatea mamei și sensibilitatea MBT la medicamentele antituberculoase.
- Nu este necesar să se separe nou-născutul de mamă, dacă mama nu are (sau nu este suspectată de a avea) TB MDR.
- Nu este necesar să se oprească alăptarea.
- În timpul screening-ului pentru boala TB sau pentru infecția latentă TB, BCG* nu trebuie administrat la nou-născuții expuși la TB; principalul motiv pentru aceasta este faptul că BCG* va interfera cu interpretarea testului cutanat la Tuberculinum* și va reduce eficacitatea testului pentru diagnosticarea infecției TB.
- Vaccinul BCG* nu trebuie administrat în cazul în care nou-născutul sau copilul este confirmat HIV pozitiv.
- Nou-născuții asimptomatici a căror mame suferă de TB infecțioasă sensibilă la medicamente, confirmată sau suspectată, trebuie să primească Isoniazidum (10 mg/kg) zilnic, timp de 6 luni odată ce TB a fost exclusă și trebuie să fie monitorizați, în mod regulat, pentru a se asigura că boala TB nu se dezvoltă.
- Dacă copilul rămâne asimptomatic la sfârșitul celor 6 luni, tratamentul cu Isoniazidum este sistat și se efectuează testul cutanat cu Tuberculinum*. Practica uzuală este că BCG* se administrează

după 2 săptămâni, dacă testul cutanat cu Tuberculinum* rămâne negativ, iar copilul este HIV negativ.

- În cazul în care mama este non-infecțioasă, copilul trebuie examinat la TB. Dacă nu există nicio dovadă de TB activă, copilul trebuie monitorizat, în mod regulat, pentru a se asigura că boala TB nu se dezvoltă, iar tratamentul preventiv cu Isoniazidum trebuie să fie luat în considerație.
- În cazul în care diagnosticul de TB se confirmă sau la nou-născut apar semne clinice sugestive pentru TB, tratamentul trebuie inițiat de serviciile specializate.
- Nou-născuții din contact cu mame cu TB MDR sau TB XDR trebuie să fie referiți la un expert local în managementul acestei probleme complicate. Măsuri de control ale infecției, cum ar fi purtarea măștii protectoare, sunt necesare pentru a reduce riscul de transmitere a TB.

Caseta 64. Managementul nou-născutului cu TB

- Tratamentul TB congenitale și TB neonatale este același și trebuie să fie efectuat de către un clinician cu experiență în managementul TB la copii și adolescenți.
- Trebuie efectuată o examinare completă a mamei și a nou-născutului: examenul radiologic și colectarea produselor biologice din organele corespunzătoare cu examinarea bacteriologică, pentru a confirma diagnosticul de TB la nou-născut.
- Tratamentul trebuie început în suspiciune, în timp ce se așteaptă confirmarea bacteriologică, deoarece TB progresa rapid la nou-născuți.
- Dozele medicamentelor trebuie ajustate la masa corporală și la creșterea în greutate, care poate fi rapidă la copiii mici. Datele farmacocinetice privind dozele adecvate ale medicamentelor antituberculoase la nou-născuți, în special, la nou-născuții prematuri, sunt foarte limitate în prezent.
- Un răspuns favorabil la tratament este indicat prin:
 - ✓ creșterea poftei de mâncare;
 - ✓ creștere în greutate;
 - ✓ dinamica radiologică pozitivă.
- Se recomandă alăptarea, indiferent de statutul TB al mamei; riscul de transmitere TB prin laptele matern este neglijabil și, cu toate că medicamentele anti-TB cel mai frecvent utilizate sunt excretate în laptele matern în cantități mici, nu există nicio dovadă că aceasta induce rezistența la medicamente.
- Separarea de mamă nu este recomandată, mai ales în regiunile cu resurse limitate, unde alăptarea poate fi critică pentru supraviețuirea copilului. Cu toate acestea, atunci când TB este suspectată sau confirmată la mama unui nou-născut grav bolnav, mama și copilul trebuie să fie izolați din secția de nou-născuți, cât mai curând posibil pentru a preveni infectarea altor nou-născuți.

Notă. Nou-născut - copil cu vârstă de până la 28 de zile.

C.2.5.8. Tratamentul TB în situații speciale.

Caseta 65. Tratamentul TB în cazul asocierii cu alte patologii [3, 6, 8, 4, 16, 22, 41].

Boală renală cronică:

- În cazul TB sensibile regimul inițial de tratament include 2 HRZE, urmat de 4 HR.
- Dozele și frecvența administrării preparatelor se vor ajusta în funcție de clearance-ul creatininei (vezi Anexa 16).
- **Isoniazidum** se administrează cu **Pyridoxinum** pentru a preveni neuropatia periferică;
- Preparatele de linia a II-a se vor administra cu mare atenție, ajustând doza și frecvența administrării lor în funcție de clearance-ul creatininei (vezi Anexa 16).
- Monitorizarea creatininei se va face săptămânal, iar în cazul insuficienței renale grave, mai frecvent.

Etilism cronic, narcomanie și dereglări neuropsihice:

- Este indispensabilă consultația medicului psihiatru, narcologului.
- Încurajarea stopării consumului de băuturi alcoolice și stupefiantelor.
- **Cycloserinum*** nu prezintă o contraindicație absolută la bolnavii cu afecțiuni psihice, dar administrarea ei necesită monitorizare.
- Stările psihice grave (psihoze, tentative suicidale) necesită ajutorul serviciului psihiatric de urgență.
- Monitorizarea reacțiilor adverse la medicamentele antituberculoase (clinic și laborator).
- Terapia de substituție cu opioide, în cazul narcomaniei, contribuie la menținerea aderenței la tratamentul antituberculos.
- **Rifampicinum*** reduce semnificativ eficiența și concentrația Metadonei: doza Metadonei trebuie ajustată (crescută) pentru a menține un efect substitutiv. Ca alternativă, Rifampicinum* poate fi înlocuită cu Rifabutinum*, deoarece nu există date privind posibilele interacțiuni medicamentoase între Rifabutinum* și Metadonă.

Boli hepatice:

- Preparatele cu acțiune hepatotoxică sunt considerate: Z, R, H.
- Pacienții vor face testele funcției hepatice înainte de a iniția tratamentul.
- Monitorizarea probelor ficatului, protrombinei, ureei, creatininei - o dată la 7-10 zile, iar la stabilizarea acestora - lunar.
- Dacă nivelul seric al transaminazelor este crescut de peste 3 ori, vor fi administrate unul din regimurile de mai jos (cu cât mai gravă și instabilă este afecțiunea ficatului, cu atât mai puține medicamente hepatotoxice vor fi utilizate):
 - ✓ În prezent, nu există linii directe stabilite pentru terapia antituberculoasă în afecțiunile hepatice. Se propune ca schema de tratament să nu includă mai mult de 2 medicamente hepatotoxice (RIF și INH) la pacienții cu ciroză hepatică și funcție hepatică stabilă [Child-Turcotte-Pugh (CTP) ≤ 7]; doar un singur medicament hepatotoxic (RIF sau INH) la cei cu disfuncție hepatică avansată (CTP 8-10) și fără medicamente hepatotoxice - disfuncție hepatică foarte avansată (CTP ≥ 11). Protocolul standard trebuie urmat pentru monitorizarea hepatotoxicității legate de tratamentul antituberculos și pentru regulile de oprire și de reintroducere la toți acești pacienți.
- Se vor examina pacienții la markerii hepatitelor virale (HCV, HCB).
- Examinarea ecografică a organelor interne.
- În cazul hepatitei acute se va recurge la stoparea tratamentului antituberculos până la înlăturarea simptomelor hepatitei.

Gastrita și boala ulceroasă:

- Preparatele antituberculoase vor fi asociate tratamentului pentru maladia gastrică.
- FGDS.
- Examinarea ecografică a organelor interne.

Diabetul zaharat:

- **Isoniazidum** reduce activitatea Insulinei.
- Monitorizarea glicemiei cu menținerea glucozei serice la cifrele normale.
- Monitorizarea K, creatininei serice săptămânal - în prima lună de tratament, ulterior, o dată pe lună.
- În cazul majorării creatininei serice este necesară corecția dozelor preparatelor antituberculoase și monitorizarea nivelului creatininei serice săptămânal, până la stabilizarea lui.
- Consultația oftalmologului - anual (fundul ochiului).
- Monitorizarea cifrelor tensiunii arteriale, cu indicarea tratamentului hipotensiv în cazul hipertensiunii arteriale.

Stări convulsive:

- În cazul anamnezei agravate de prezența stărilor convulsive, este necesar de asigurat controlul medicamentos al crizelor convulsive, până la inițierea tratamentului antituberculos.
- Excluderea Cs din schema de tratament în cazul bolnavilor cu crize convulsive active, ce nu pot fi controlate medicamentos.
- **Isoniazidum** în doză mare, de asemenea, are un risc înalt de convulsii și trebuie evitată la pacienții cu boli convulsive active.
- Doza profilactică a **Pyridoxinum** propusă pentru pacienții cu risc, care primesc Isoniazidum este de 10 - 5 mg/zi; pentru pacienții cu risc, care primesc **Cycloserinum***, doza Pyridoxinum este de 25 mg pentru fiecare 250 mg de Cycloserinum* zilnic.

Isoniazidum și Rifampicinum* pot reduce acțiunea unor preparate anticonvulsive.

*Produse medicamentoase nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor, dar recomandate de Ghidurile internaționale bazate pe dovezi.

Caseta 66. Tratamentului adjuvant cu corticosteroizi.**Corticosteroizii sunt indicați în caz de:**

- Meningită tuberculoasă (toate stadiile) - terapie inițială cu corticosteroizi (Dexametazona sau Prednisolonum), pe o perioadă de 6-8 săptămâni (recomandare puternică, certitudine moderată a dovezilor).
- Exsudat: revărsat pleural cu dificultăți respiratorii severe; revărsat pericardic.
- Pericardită tuberculoasă - terapie inițială cu corticosteroizi adjuvanți (recomandare condiționată, certitudine foarte mică a dovezilor).
- Compresii: laringită cu obstrucție a căilor respiratorii superioare; TB tractului urinar (cu scopul prevenirii stenozei ureterale); hipertrofia ganglionilor limfatici cu compresie bronșică sau arterială.
- Reacții paradoxale cu pericol pentru viață (IRIS), la începutul TARV sau al tratamentului tuberculozei.

Tratamentul propus este **Prednisolonum** per os, timp 3-4 săptămâni, în funcție de severitatea simptomelor și de răspunsul clinic:

- ✓ copii: 2 mg/kg o dată pe zi, dimineața, până la 4 mg/kg, o dată pe zi la copiii în stare gravă (max. 60 mg o dată pe zi);
- ✓ doza trebuie redusă, în mod treptat, în ultimele 2 săptămâni.

Stoparea bruscă a corticosteroizilor poate duce la insuficiența suprarenală acută.

Notă. Toate pleureziile, indiferent de etiologie, se pot resorbi sub corticoterapie în faza inițială a bolii. Corticoterapia poate fi utilizată în cazul în care există certitudine de diagnostic, altfel poate crea confuzii, dacă este administrată simultan cu medicamentele antituberculoase.

C.2.5.9. Strategii pentru creșterea ratei de succes a tratamentului antituberculos.

Utilizarea diverselor tehnici, prin abordarea centrată pe pacient, axate pe îmbunătățirea complianței și aderenței la tratamentul antituberculos, influențează direct creșterea ratei de succes [3, 8, 15, 17, 22, 41, 46].

Caseta 67. Aderența și complianța la tratamentul antituberculos.

Complianță – modalitate prin care compartamentul pacientului coincide cu respectarea prescripțiilor medicului și implicarea activă a pacientului în actul terapeutic prin informarea sa și cooptarea la decizia medicală.

Aderență – administrarea cu strictețe de către pacient a medicamentelor prescrise de medic pe întreaga durată a tratamentului și atragerea acestuia la tratament, pentru ca acesta să urmeze întregul curs de tratament.

Non-aderență reprezintă refuzul sau incapacitatea de a administra medicamentele prescrise de către medic. Comportamentul non-aderent reprezintă cea mai mare problemă în controlul TB și poate avea consecințe grave.

Caseta 68. Îngrijire și suport pentru pacienții cu TB sensibilă și TB MDR/RR [3, 8, 15, 17, 22, 41, 46].

- Educația și consilierea în domeniul sănătății privind boala și aderența la tratament trebuie furnizate pacienților care urmează tratament TB (recomandare puternică, certitudine moderată a dovezilor).
- Un pachet de intervenții pentru aderență la tratament poate fi oferit pacienților care urmează tratament TB, împreună cu selectarea unei opțiuni adecvate de administrare a tratamentului (recomandare condiționată, certitudine scăzută a dovezilor).
- Una sau mai multe dintre următoarele intervenții de aderență la tratament (complementare și care nu se exclud reciproc) pot fi oferite pacienților care primesc tratament TB sau furnizorilor de servicii medicale:
 - ✓ urmărirea (tragers) sau monitorizarea digitală a medicamentelor (recomandare condiționată, certitudine foarte mică a dovezilor);
 - ✓ suport material pentru pacient (recomandare condiționată, certitudine moderată a dovezilor);
 - ✓ suport psihologic pentru pacient (recomandare condiționată, certitudine scăzută a dovezilor);
 - ✓ educația personalului (recomandare condiționată, certitudine scăzută a dovezilor).
- Pacienții care urmează tratamentul de tuberculoză pot beneficia de următoarele opțiuni de tratament:
 - ✓ se recomandă tratamentul direct observat (DOT) în comunitate sau la domiciliu în raport cu DOT în instituțiile medicale sau cu tratament nesupravegheat (recomandare condiționată, certitudine moderată a dovezilor);
 - ✓ DOT administrat de furnizori instruiți sau de asistenți medicali este recomandat în raport cu DOT administrat de membrii familiei sau tratament nesupravegheat (recomandare condiționată, certitudine foarte mică a dovezilor);
 - ✓ tratamentul video observat (VOT) poate înlocui DOT atunci când tehnologia de comunicare video este disponibilă și poate fi organizată și operată în mod corespunzător de furnizorii de servicii medicale și de pacienți (recomandare condiționată, certitudine foarte mică a dovezilor).
- Pacienții cu TB MDR trebuie tratați utilizând în principal îngrijiri ambulatorii, mai degrabă decât modele de îngrijiri bazate pe spitalizare (recomandare condiționată, dovezi de calitate foarte scăzută).
- Un model descentralizat de îngrijire este recomandat față de un model centralizat pentru pacienții cu TB MDR aflați în tratament (recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în dovezi).

Intervențiile de aderență la tratament:

- **Educația pacientului:** educație în domeniul sănătății și consiliere;
- **Educația personalului:** educație, memento sau grafic, instrument educațional și ajutor pentru desktop pentru luarea deciziilor și memento;
- **Suport material:** suport alimentar sau financiar, cum ar fi mese, coșuri de mâncare, suplimente alimentare, tichete alimentare, subvenții pentru transport, indemnizație de locuit, stimulente pentru locuințe sau bonus financiar. Acest suport abordează costurile indirecte suportate de pacienți sau de însoțitorii lor în accesarea serviciilor de sănătate și, eventual, încearcă să diminueze consecințele pierderii de venituri legate de boală.

- **Suport psihologic** - consilierea pacientului și/sau suport în grupuri de la egal la egal.
- **Tracer:** comunicarea cu pacientul, inclusiv vizita la domiciliu sau comunicare prin telefon mobil, precum SMS sau apel telefonic (vocal).
- **Monitor digital de medicamente:** un monitor digital de medicație este un dispozitiv care poate măsura timpul dintre deschiderile cutiei pentru pastile. Monitorul de medicamente poate oferi memento-uri audio sau poate trimite un SMS pentru a reaminti pacientului să ia medicamente, împreună cu înregistrarea la deschiderea cutiei de pastile.

Notă. Intervențiile trebuie selectate pe baza evaluării necesităților individuale ale pacientului, a resurselor furnizorului și a condițiilor de implementare.

Caseta 69. Educația bolnavului de TB și a familiei sale.

- Este un mijloc important de a îmbunătăți colaborarea pacientului la administrarea medicamentelor, de a facilita cunoașterea bolii și creșterea complianței la tratament.
- Este importantă înțelegerea de către bolnav și membrii familiei sale a particularităților maladiei, a factorilor de risc favorizanți în apariția și progresarea ei, înțelegerea importanței aportului propriu și al personalului medical la optimizarea rezultatelor tratamentului efectuat, necesității administrării corecte și sistematice a MTS, pentru combaterea rapidă și eficientă a maladiei.
- Programul educațional trebuie să fie individual, maximal adaptat la fiecare bolnav în parte, interactiv, practic, realizabil, accesibil și axat pe ameliorarea calității vieții bolnavului și familiei sale.
- Componentele programului educațional: renunțarea la fumat, informarea pacientului și a familiei despre natura și cauzele TB, despre evoluția bolii cu și fără tratament, despre beneficiile tratamentului și despre posibilele efecte adverse ale medicamentelor, despre importanța administrării sistematice a tratamentului. Pacientul trebuie ajutat să înțeleagă că tratamentul efectuat corect și la timp, alimentația calitativă, evitarea nocivităților și a lucrului fizic greu este o garanție a vindecării sau minimizării progresării, complicării maladiei.
- Programele educaționale pot varia de la fișe informaționale, până la ședințe și seminare educaționale, prin oferirea informației despre TB și familiarizarea cu deprinderile practice.
- Procesul educativ este mai efektiv când se realizează în grupuri mici.
- Programele educaționale pot fi derulate în cadrul Centrelor Comunitare, cu implicarea organizațiilor neguvernamentale.

Caseta 70. Suportul social și motivațional.

Suportul social se referă la percepția persoanei și la confirmarea că el/ea este parte a unei rețele sociale căreia îi pasă de el/ea. Suportul social este un factor predictiv al stării sănătății și al mortalității. Suportul social este determinat de accesul la 4 resurse:

- ✓ **suportul informațional** se referă la orice informații utile, care ajută o persoană să-și rezolve problemele și să readreseze sursele de stres; include instruire și educație;
- ✓ **suportul emoțional** se referă la toate formele de asistență, care contribuie la consolidarea respectului de sine prin empatie, încredere, încurajare și îngrijire, și care o va ajuta să facă față provocărilor psihologice în viață;
- ✓ **suport de companie** se referă la suportul, care face ca persoana să se simte că el/ea aparține rețelei sociale, și că el/ea se poate baza pe această rețea în caz de necesitate;
- ✓ **suportul material** se referă la toate bunurile, inclusiv financiare, pe care o persoană le primește prin intermediul rețelei sociale și la asistență, pentru a face față obstacolelor zilnice.

Suportul motivațional - mici recompense (stimulente) oferite pacientului pe parcursul tratamentului, pentru încurajarea administrării medicamentelor antituberculoase și respectării DOT.

Caseta 71. Planificarea și managementul suportului pentru pacientul TB.

- Dezvoltați parteneriatul cu pacientul.
- Concentrați-vă pe preocupările și prioritățile pacientului dumneavoastră.
- Folosiți: evaluați, recomandați, convingeți, asistați și aranjați.
- Conectați pacientul cu „suporterul DOT” pentru regimuri TB MDR (de asemenea, numit suporterul tratamentului tuberculozei).
- Sprijiniți automanagementul pacientului, care se referă la îngrijire și la necesitățile personale.
- Organizați monitorizarea.
- Implicați „pacienți experți”, educatori între egali și personalul auxiliar din instituțiile medicale.
- Aliniați pacientul la resursele și la suportul de la nivelul comunității.
- Folosiți informații scrise - registre, planuri de tratament, carduri de tratament și informații scrise pentru pacienți - pentru documentare, monitorizare și reamintiri.
- Lucrați în echipă.
- Asigurați continuitatea asistenței.

C.3. DOCUMENTAȚIA MEDICALĂ DE EVIDENȚĂ A CAZULUI CU TUBERCULOZĂ

Caseta 72. Lista documentației medicale standardizate

TB01 – Fișa de tratament a bolnavului de tuberculoză.

TB03 – Registru pentru înregistrarea cazurilor de tuberculoză.

TB03 RR/MDR TB - Registru pentru înregistrarea cazurilor de tuberculoză multidrogrezistentă.

TB04 – Registru de evidență a examenelor bacteriologice de laborator.

TB05 – Formular de solicitare a examenelor de microscopie și Xpert MTB/RIF pentru diagnosticul tuberculozei.

TB06 - Formular de solicitare a examenelor microbiologice pentru diagnosticul tuberculozei.

TB09 - Formular de trimitere / transfer a pacientului cu tuberculoză.

F089/1-e - Aviz despre notificarea cazului de tuberculoză și rezultatele tratamentului.

F090 - Fișa de declarare și evidență a cazurilor de tuberculoză RR/MDR.

Registre de evidență a medicamentelor antituberculoase.

Caseta 73. Completarea documentației medicale.

Fișa de tratament a bolnavului de tuberculoză (TB01).

Partea generală se va face de către FP cu indicarea datelor despre pacient, schema și regimul de tratament, date despre monitorizarea bacteriologică, clinică, paraclinică și evaluarea rezultatelor de tratament.

În partea specială, zilnic, asistenta medicală (din cadrul serviciului FP și/sau AMP) va însemna numărul de pastile administrate de către pacient pentru fiecare medicament separat. În cazul când, pacientul nu a venit să ridice pastilele, se va nota litera „A”. În caz de autoadministrare, se va indica semnul „-” pentru fiecare zi.

Registru pentru înregistrarea cazurilor de tuberculoză (TB03 și TB03 RR/MDR TB).

Se va completa de către FP în cadrul instituțiilor de evidență a pacienților cu tuberculoză.

Se vor înregistra toate cazurile notificate.

Se vor înregistra datele de monitorizare (clinică, bacteriologică, paraclinică), conform periodicității.

Se vor înregistra rezultatele de evaluare a tratamentului.

Aviz despre notificarea cazului de tuberculoză și rezultatele tratamentului (F089/1-e).

Se va completa de către medicul ftiziopneumolog (din ambulatoriu sau din staționar).

Formularul conține 3 părți: partea A, partea B, partea C.

Partea A se va completa la declararea și/sau notificarea cazului de tuberculoză (în timp de 72 ore) cu introducerea datelor în SIME TB.

Partea B, formată din tichete decupabile, care se vor completa în funcție de periodicitatea monitorizării (pentru cazurile noi: la 2/3 luni, 5 luni, 6 luni/finele tratamentului; pentru cazurile de retratament: la 3/4 luni, 5 luni, 8 luni/finele tratamentului).

În cazul în care, pacientul se află la tratament în staționar, în perioada indicată în partea B a F089-1/e, aceasta va fi completată de FP din staționar, cu introducerea datelor în SIME TB, nu mai târziu de 24 de ore de la externarea pacientului din staționar sau de la finalizarea fazelor tratamentului.

Partea C se va completa în situații speciale (ex: autovindecare etc.), cu introducerea datelor în SIME TB.

F089/1-e va fi inclusă în sistemul informatic SIME TB, nu mai târziu de 72 de ore.

În paralel, cazul de tuberculoză se va înregistra în „Registru pentru înregistrarea cazurilor de tuberculoză (TB03)”.

Fișa de declarare și evidență a cazurilor de tuberculoză RR/MDR (F090).

Se va completa de către medicul ftiziopneumolog (din ambulatoriu sau din staționar).

Formularul conține 3 părți: partea A1A2, partea A3, partea B.

Partea A1A2 se va completa la declararea cazului RR/MDR TB.

Partea A3 se va completa la inițierea tratamentului pentru tuberculoza multidrogrezistentă.

Partea A3 se va completa de către medicul ftiziopneumolog care va iniția tratamentul.

Partea B se va completa în funcție de periodicitatea monitorizării și rezultatul de tratament:

- pentru fiecare lună de tratament, în faza intensivă;
- peste fiecare 3 luni de tratament, în faza de continuare.

În paralel, pacientul care inițiază tratamentul pentru tuberculoza multidrogrezistentă se va înregistra în „Registru pentru înregistrarea cazurilor de tuberculoză multidrogrezistentă (TB03 RR/MDR TB)”.

Anexele la F089/1-e și F090 (Fișa D, F, G, H)

Se vor completa de către medicul ftiziopneumolog.

- Anexa D „Fișa de monitorizare postratament”:
 - ✓ Se va completa cu o regularitate de 6 luni, după finalizarea cu succes a tratamentului antituberculos.
 - ✓ Se vor indica rezultatele investigațiilor efectuate.
- Anexa F „Fișa de spitalizare”:
 - ✓ Se va completa în staționarele specializate pentru tratamentul antituberculos.
 - ✓ Se va indica data internării și externării.
 - ✓ Se va completa la fiecare spitalizare.
- Anexa G „Fișa de monitorizare a tratamentului antituberculos prescris”:
 - ✓ Se va completa la indicarea schemei de tratament și la orice modificare survenită în schemă.
 - ✓ În cazul când pacientul urmează terapie ARV, aceasta se va indica în fișă.
- Anexa H „Fișa de monitorizare a reacțiilor adverse la preparatele antituberculoase”:
 - ✓ Se va completa la apariția reacțiilor adverse (atât minore, cât și majore).
 - ✓ Se va completa în paralel cu „Fișa-comunicare despre reacțiile adverse /sau lipsa eficacității medicamentelor și a altor produse farmaceutice” (formular AMDM).

D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI.

D.1. Instituțiile de AMP	Personal: - medic de familie; - laborant; - asistentele medicului de familie; - consilier CTV. Aparataj, utilaj: - tonometru; - fonendoscop; - microscop optic; - laborator clinic standard pentru determinarea: hemoleucogramei, sumarului urinei. Medicamente: - Atituberculoase: preparate de linia I-a și a II-a, conform categoriei bolnavilor: Isoniazidum, Rifampicinum*, Ethambutolum, Pyrazinamidum, Levofloxacinum, Moxifloxacinum, Bedaquilinum, Linezolidum, Clofaziminum*, Cycloserinum*, Delamanidum*, Imipenemum + Cilastatinum, Meropenemum, Amikacinum, Ethionamidum*, Protionamidum*, Acidum paraaminosalicilic - Tuberculină; - Vaccin BCG*.
D. 2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulatoriu	Personal: - medic ftiziopneumolog; - medic funcționalist; - medic imagist; - medic endoscopist; - medic de laborator; - medic ORL, oftalmolog; - consilier CTV; - asistente medicale. Aparataj, utilaj: - tonometru; - fonendoscop; - PEF-metru; - pulsoximetru; - cabinet de diagnostic funcțional dotat cu spiograf; - cabinet radiologic; - fibrobronhoscop; - laborator clinic standard pentru determinarea: hemoleucogramei, sumarului urinei, indicilor biochimici (ALT, AST, GGTP, LDH, bilirubinei totale și fracțiilor ei, glicemiei, creatininei și ureei serice sau/și din urină, coagulogramei: timpul de protrombină, timpul de recalcificare activat, fibrinogenul, activitatea fibrinolitica, D-dimerii, ionogramei – Na, K, Cl), - laborator microbiologic.

	Medicamente: - Atituberculoase: preparate de linia I-a și a II-a, conform categoriei bolnavilor: Isoniazidum, Rifampicinum*, Ethambutolum, Pyrazinamidum, Levofloxacinum, Moxifloxacinum, Bedaquilinum, Linezolidum, Clofaziminum*, Cycloserinum*, Delamanidum*, Imipenemum + Cilastatinum, Meropenemum, Amikacinum, Ethionamidum*, Protionamidum*, Acidum paraaminosalicilic - Tuberculină.
D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secțiile spitalelor municipale și republicane	Personal: - medic internist; - medic ftiziopneumolog; - medic-funcționalist; - medic-imagist; - medic-endoscopist; - medic de laborator; - asistente medicale; - consilier CTV - acces la consultații calificate: cardiolog, neurolog, nefrolog, endocrinolog, chirurg, ORL, oftalmolog.
	Aparataj, utilaj: - tonometru; - fonendoscop; - PEF-metru; - pulsoximetru; - cabinet de diagnostic funcțional dotat cu spirometru; - electrocardiograf; - cabinet radiologic; - fibrobronhoscop; - laborator clinic standard pentru determinarea: hemoleucogramei, sumarului urinei, indicilor biochimici (ALT, AST, GGTP, LDH, bilirubinei totale și fracțiilor ei, glicemiei, creatininei și ureei serice sau/și în urină, coagulogramei (timpul de protrombină, timpul de recalcificare activat, fibrinogenul, activitatea fibrinolitica, D-dimerii), ionogramei – Na, K, Cl), - laborator microbiologic.
	Medicamente: - Atituberculoase: preparate de linia I-a și a II-a, conform categoriei bolnavilor: Isoniazidum, Rifampicinum*, Ethambutolum, Pyrazinamidum, Levofloxacinum, Moxifloxacinum, Bedaquilinum, Linezolidum, Clofaziminum*, Cycloserinum*, Delamanidum*, Imipenemum + Cilastatinum, Meropenemum, Amikacinum, Ethionamidum*, Protionamida, Acidum paraaminosalicilic. - Tuberculină. - Alte medicamente: expectorante (Ambroxolum, Acetylcysteinum, Carbocysteinum, Althaea officinalis L.); bronholitice (Aminophyllinum, Theophyllinum*); vitamine (Vitaminele grupei B, Acidum ascorbicum, Tocopherolum); preparate cu efect hemostatic (Acidum aminocaproicum, Etamsylatum, Preparate de calciu); preparate hepatoprotectoare (preparate cu extract din <i>Silybum marianum</i>, <i>Plujllantlues amarus</i> + <i>Curcuma longa</i>*, Silymarinum).

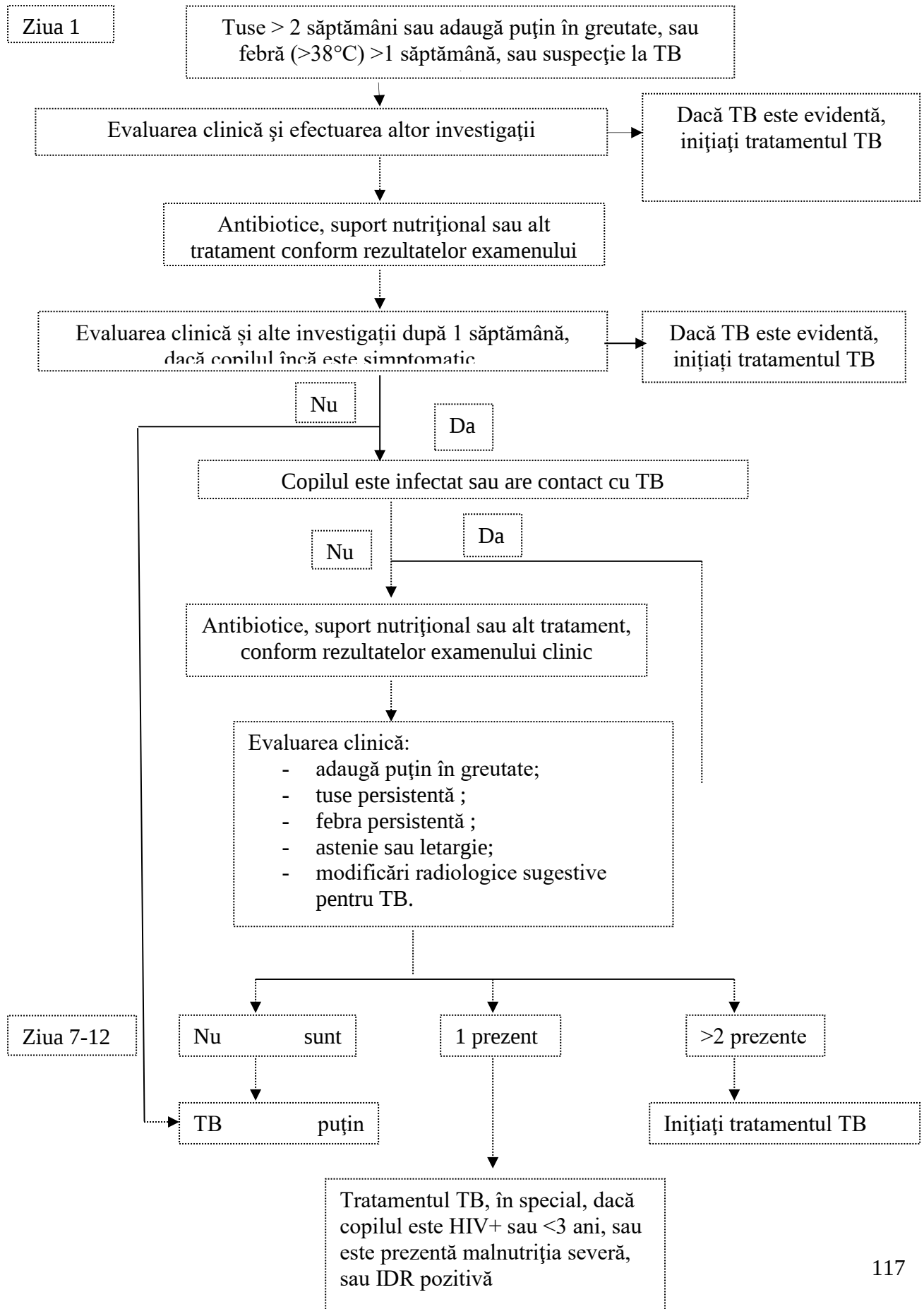
E. INDICATORII DE MONITORIZARE AI IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI.

Nr.	Scopul	Indicatorul	Metoda de calculare a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	Prevenirea formelor severe de TB prin sporirea ratei de vaccinare/revaccinare BCG*	Ponderea nou-născuților vaccinați BCG*, către vârsta de 12 luni	Numărul nou-născuților vaccinați BCG*, până la vârsta de 12 luni pe parcursul anului de raportare x 100%	Numărul total de nou-născuți vaccinați BCG* din lista medicului de familie, pe parcursul anului de raportare
2.	Reducerea complicațiilor postvaccinale	Ponderea copiilor vaccinați BCG*, care au dezvoltat reacții postvaccinale	Numărul copiilor vaccinați BCG*, care au dezvoltat reacții postvaccinale, pe parcursul anului de raportare x 100%	Numărul total de copii vaccinați BCG* din lista medicului de familie, pe parcursul anului de raportare
3	Depistarea timpurie a cazurilor cu tuberculoză la copii	Ponderea copiilor cu viraj tuberculinic	Numărul copiilor cu viraj tuberculinic, examinați conform recomandărilor protocolului clinic național „Tuberculoza la copil”, pe parcursul anului de raportare x 100%	Numărul total de copii cu viraj tuberculinic înregistrați pe parcursul anului de raportare
		Incidența cazuri noi	Număr total cazuri noi cu tuberculoză notificate la copii, pe parcursul anului x 100 000 de populație	Numărul mediu anual al populației de copii
4.	Prevenirea dezvoltării și reducerea cazurilor de TB MDR	Rata de succes	Numărul cazurilor noi cu tuberculoză sensibilă înregistrate la copii în perioada de raportare, care au fost evaluate „vindecați” sau „tratament încheiat” x 100%	Numărul cazurilor noi cu tuberculoză sensibilă înregistrate la copii în perioada de raportare
5.	Reducerea ratei complicațiilor TB	Ponderea cazurilor cu reacții adverse confirmate la copii.	Numărul cazurilor cu TB la copii la care s-au înregistrat reacții adverse, confirmate la	Numărul cazurilor cu TB la copii cu tuberculoză sensibilă care au primit tratament antituberculos pe

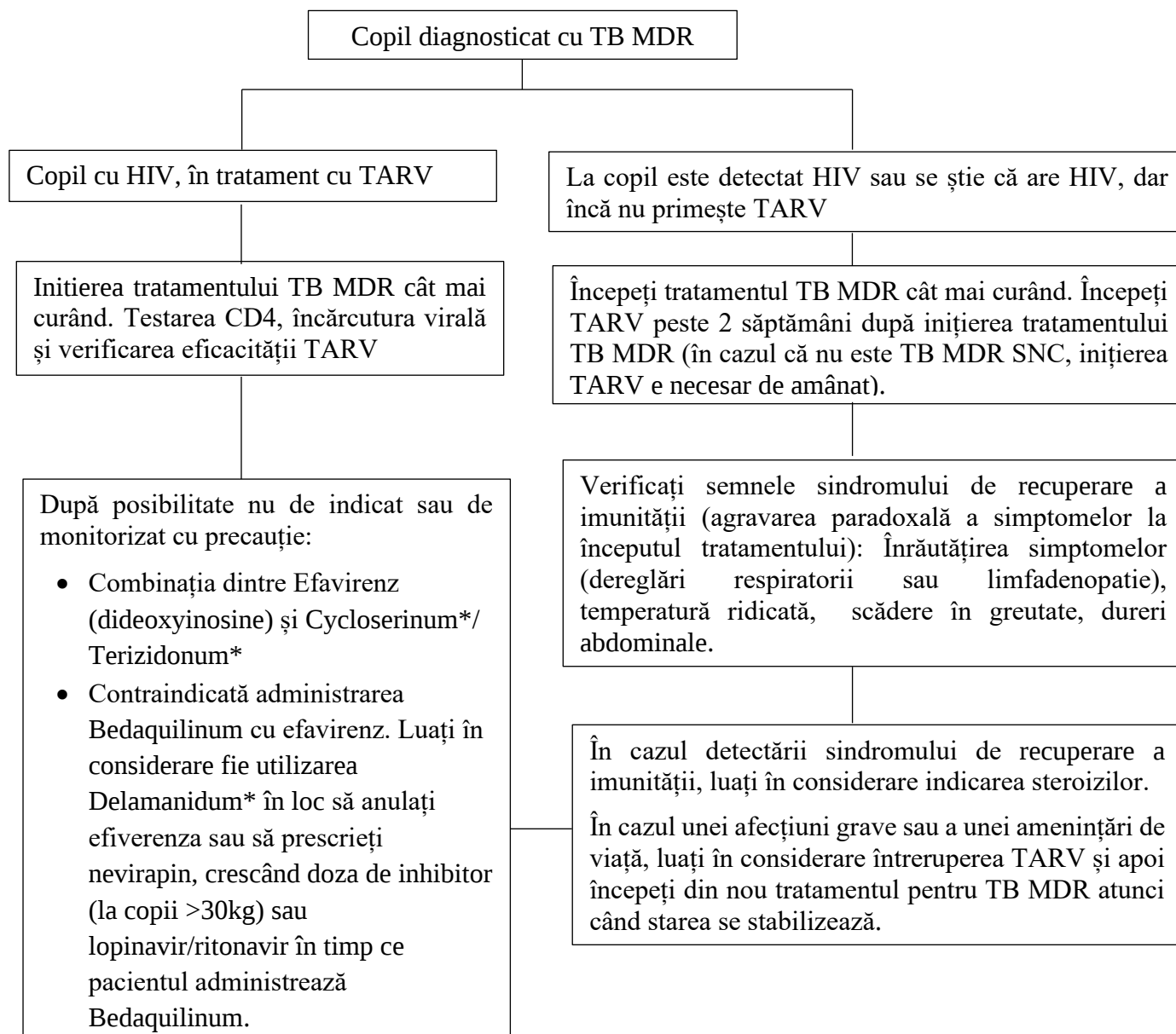
Nr.	Scopul	Indicatorul	Metoda de calculare a indicatorului	
			Numărător	Numitor
			Medicamentele antituberculoase, pe parcursul perioadei de raportare x 100	Parcursul perioadei raportate
6.	Reducerea mortalității prin TB	Mortalitatea prin tuberculoză	Numărul copiilor decedați prin progresarea tuberculozei, pe parcursul anului x 100 000 de populație	Numărul mediu anual al populației de copii
7.	Managementul ITBL	Rata copiilor pînă la 5 ani care au contactat intradomiciliar cu pacienți TB și care au fost examinați la TB	Numărul total de copii pînă la 5 ani care au contactat intradomiciliar cu pacienți TB și care au fost examinați la TB în perioada de raportare	Numărul total de copii pînă la 5 ani care au contactat intradomiciliar cu pacienți TB în perioada de raportare
		Rata copiilor pînă la 5 ani care au contactat intradomiciliar cu pacienți TB și care au inițiat tratamentul profilactic	Numărul total de copii pînă la 5 ani care au contactat intradomiciliar cu pacienți TB și care au inițiat tratamentul profilactic în perioada de raportare.	Numărul total de copii pînă la 5 ani care au contactat intradomiciliar cu pacienți TB în perioada de raportare

ANEXE

Anexa 1. Algoritmul diagnosticului TB la copiii simptomatici.



Anexa 2. Algoritmul managementului copiilor care primesc tratament pentru TB MDR și HIV.



Anexa 3. Managementul complicațiilor postvaccinale BCG*.

Pentru confirmarea diagnosticului de complicații post-vaccinale BCG sunt utilizate:

- **metodele bacteriologice** - izolarea culturii patogene cu confirmarea apartenenței sale la *M.bovis BCG**, prin determinarea proprietăților sale biologice: creșterea, morfologia, proprietățile tinctoriale, testul nitrat, activitatea catalazei, rezistența la medicamente;
- **metodele molecular-genetice** pentru identificarea agentului patogen (PCR).

Criteriile esențiale pentru diagnosticul osteitei BCG* este depistarea modificărilor histologice, specifice tuberculozei, în țesuturile derivate din sursă ca urmare a diagnosticului (biopsie) sau tratamentului chirurgical.

Dacă nu puteți verifica agentul patogen care aparține *M.bovis BCG** diagnosticul complicațiilor post-vaccinale se stabilește pe baza examenului clinic, radiologic și de laborator.

Anexa 4. Tratamentul complicațiilor postvaccinale BCG*.

Tratament medicamentos

În cazuri de leziuni cutanate locale, se administrează 2 preparate antituberculoase Isoniazidum și Rifampicinum* per os; dozarea conform masei corporale timp de 2-3 luni.

Complicațiile din categoria a-II-a - infecția BCG* persistentă și diseminată, inclusiv osteitele, se tratează ca și TB diseminată gravă, cu scheme care nu includ Pyrazinamidum – la care *M. bovis* are rezistență naturală.

Tratamentul cu antibiotice (de ex., Erythromycinum) este indicat pentru tratamentul limfadenitei supurative, care s-a dovedit a fi cauzată de suprainfecția cu bacterii piogeni, cum ar fi *Streptococcus pyogenes* sau *Staphylococcus aureus*, ca terapie definitivă sau adjuvant al intervenției chirurgicale.

Pentru tratamentul local al colecțiilor purulente (abcese subcutanate, adenopatii supurate), după puncția de evacuare a puroiului, se pot introduce local preparatele antituberculoase (soluție de Isoniazidum, soluție de Rifampicinum* sau soluție de Isoniazidum plus Streptomycinum*).

Aspirație cu ac

În cazul limfadenitei supurative post-BCG*, dacă este netratată, pot apărea perforație spontană și formarea sinusurilor. Aspirația cu ac poate ajuta la prevenirea acestei complicații și scurtarea duratei de vindecare; în afară de aceasta, oferă informații valoroase pentru diagnostic. Uneori sunt necesare aspirații repetate pentru gestionarea optimală. Se consideră a fi o opțiune mai sigură, în comparație cu excizia chirurgicală totală, care, probabil, va necesita anestezie generală la copiii mici. Utilizarea terapiei locale cu instilația Isoniazidum în timpul aspirației cu ac.

Excizie chirurgicală

Excizia chirurgicală este o modalitate de a elimina definitiv nodulul limfatic. Cu toate acestea, pacientul trebuie să suporte riscurile anesteziei generale, în plus, la riscurile de manipulare chirurgicală, care sunt considerabil mai mari la sugari, comparativ cu persoanele mai în vârstă. Excizia chirurgicală trebuie să fie considerată ca ultima soluție, în cazul în care aspirația cu ac a eșuat.

Abces rece

Abcesul rece este înlăturat chirurgical împreună cu capsula, se aplică pansament cu Dimexid și Rifampicinum* sau Dimexid, Isoniazidum și Rifampicinum*. În plus, copiii primesc un tratament specific cu Isoniazidum și Rifampicinum* per os, dozarea conform masei corporale, timp de 2-3 luni.

Notă. Complicațiile postvaccinale BCG* se declară nominal pe Fișa de examinare a cazului de reacție adversă în urma vaccinării BCG* (anexa nr.19 la ordinul MS nr.180, din 08 mai 2007).

Anexa 5. Volumul, frecvența și realizatorii măsurilor antiepidemice în focarele de TB

Nr	Măsurile în focar	Grupul de risc epidemiologic al focarului			Realizatorii
		1	2	3	
1.	Izolarea, la necesitate, spitalizarea bolnavului	La depistare	La depistare	La depistare	SFP, AMP, CSP teritorial
2.	Dezinfecția terminală	La izolarea și scoaterea din evidență a bolnavului	La izolarea și scoaterea din evidență a bolnavului	La izolarea și scoaterea din evidență a bolnavului	CSP teritorial
3.	Dezinfecția curentă în focar	Perioada riscului de transmitere a infecției	Perioada riscului de transmitere a infecției	Perioada riscului de transmitere a infecției	Bolnavul, membrii familiei; AMP
4.	Examinarea epidemiologică	La înregistrare La scoaterea din evidență	La înregistrare La scoaterea din evidență	La înregistrare La scoaterea din evidență	CSP teritorial; SFP; AMP
5.	Vizita FP cu examenul contacților	La depistare și 1 vizită la 3 luni	La depistare și 1 vizită la 3 luni	La depistare și 1 vizită la 3 luni	SFP
6.	Vizita asistentului FP	1 vizită la 2 luni	1 vizită la 3 luni	1 vizită la 3 luni	SFP
7.	Vizita MF cu examenul contacților	La depistare și 1 vizită în lună	La depistare și 1 vizită în lună	La depistare și 1 vizită în lună	Serviciul AMP
8.	Examenul și supravegherea medicală a contacților	1. La înregistrare. 2. Perioada riscului de transmitere a infecției. 3. Timp de 12 luni de la vindecare, abacilare, plecare, decesul bolnavului	1. La înregistrare. 2. Perioada riscului de transmitere a infecției. 3. Timp de 6 luni de la vindecare, abacilare, plecare, decesul bolnavului.	1. La înregistrare. 2. Perioada riscului de transmitere a infecției. 3. Timp de 3 luni de la vindecare, abacilare, plecare, decesul bolnavului.	SFP; Serviciul de AMP
9.	Administrarea tratamentului preventiv.	Conform prescripțiilor FP	Conform prescripțiilor FP		AMP; SFP

Anexa 6. Reacții adverse la preparatele antituberculoase. Clasificarea. Modul de acțiune

Reacțiile adverse
Majoritatea reacțiilor nu sunt severe și pot fi tratate fără întreruperea tratamentului. Dacă reacțiile adverse nu sunt corect tratate, există un risc major de abandon și/sau eșec la terapia antituberculoasă. Cel mai frecvent, reacțiile adverse, apar în primele săptămâni de tratament. La apariția reacțiilor adverse poate contribui asocierea cu alte maladii și/sau condiții.
Se disting următoarele reacții adverse
Reacție adversă gravă – reacție adversă care cauzează moartea, pune în pericol viața, necesită spitalizare sau prelungirea spitalizării, provoacă un handicap ori incapacitatea durabilă sau importantă, provoacă anomalii/malformații congenitale ori de importanță medicală. Reacție adversă non gravă – orice reacție adversă care nu corespunde criteriilor definite pentru o reacție adversă gravă.

Anexa 7. Reacțiile adverse la preparatele antituberculoase și acțiunile întreprinse în cazul declanșării lor.

Reacția adversă	Medicamente responsabile	Acțiuni
Grave	Stopați administrarea medicamentului cauzal și adresați-vă medicului	
Erupții cutanate cu/sau fără prurit	Streptomycinum* Isoniazidum Rifampicinum* Pyrazinamidum	Stoparea administrării preparatelor antituberculoase
Hipoacuzie (fără dop de cerumen la otoscopie)	Streptomycinum*	Stoparea administrării Streptomycinum*
Vertij și nistagm	Streptomycinum*	Stoparea administrării Streptomycinum*
Micșorarea debitului urinar	Streptomycinum*	Stoparea administrării Streptomycinum*
Icter (excluderea altor cauze); Hepatita	Isoniazidum Pyrazinamidum Rifampicinum*	Stoparea administrării preparatelor antituberculoase
Confuzie (suspectați insuficiența hepatică acută medicamentoasă, dacă a apărut icterul)	Majoritatea preparatelor antituberculoase	Stoparea administrării preparatelor antituberculoase
Scăderea acuității vizuale și/sau dereglarea percepției cromatice (excluderea altor cauze)	Ethambutolum	Stoparea administrării
Purpură trombocitopenică Anemie hemolitică Insuficiență renală acută	Rifampicinum*	Stoparea administrării

Non grave	Continuarea tratamentului antituberculos, verificarea dozelor administrate	
Anorexie Vomă Crampe abdominale	Pyrazinamidum Rifampicinum* Isoniazidum	Administrarea medicamentelor în timpul mesei sau înainte de culcare. Sugerați pacienților să înghită medicamentele încet, cu puțină apă. Dacă simptomele persistă sau se agravează, sau dacă în cazul vomitării prelungite apar urme de sângerare, reacțiile sunt considerate severe și pacientul trebuie să consulte urgent medicul.
Artralgie	Pyrazinamidum	Aspirina sau un alt antiinflamator non steroidian
Fierbințeală; Amorțeală sau senzație de furnicătură a membrelor superioare sau inferioare	Isoniazidum	Pyridoxinum 50–75 mg/zi. Doza profilactică 25 mg/zi
Somnolență	Isoniazidum	Administrarea medicamentului înainte de culcare
Colorarea urinei în portocalie/roșie	Rifampicinum*	Pacientul trebuie prevenit despre posibilitatea apariției reacțiilor adverse în urma administrării tratamentului
Sindrom gripal (febră, frisoane, durere de cap, artralгии)	Administrarea cu întreruperi a Rifampicinum*	Modificarea modului de administrare a Rifampicinum* - de la administrare cu întreruperi la administrarea zilnică

Anexa 8. Interacțiunea preparatelor antituberculoase cu alte preparate medicamentoase

Isoniazidum
- Asocierea cu Pyrazinamidum, Rifampicinum*, barbituricele determină creșterea hepatotoxicității
- Crește concentrația plasmatică a carbamazepinelor
- Crește efectul Phenytoinum și inhibă metabolismul Primidonei
- Sărurile și hidroxidul de aluminiu scad absorbția digestivă (vor fi administrate la un interval de cel puțin 2 ore)
- Anestezicele volatile halogenate favorizează efectul hepatotoxic al Isoniazidum
- Glucocorticoizii scad concentrația plasmatică a Isoniazidum
- Scade concentrația plasmatică a Ketoconazolului (administrarea celor două antibiotice trebuie să se facă distanțat, la cel puțin 12 ore. Eventual, se va supraveghea concentrația serică de Ketoconazol și se vor adapta dozele)
- Asocierea cu Stavudin* crește riscul apariției neuropatiei periferice
- Pe un teren predispozant, în asociere cu Ethionamidum*, pot să apară accese maniacale, deliruri acute sau depresii
- Consumul de alcool crește riscul afectării hepatice
Rifampicinum*
- Favorizează metabolizarea și scăderea concentrațiilor plasmatice, cu reducerea eficacității glucocorticoizilor, sulfamidelor antidiabetice, anticoagulantelor orale, digoxinei, asociații

estroprogestative, barbiturice, Chloramphenicolum (asocierea necesită ajustarea dozelor sau este contraindicată)
- Crește hepatotoxicitatea Isoniazidum
- Antiacidele sau Acidum paraaminosalicilic diminuează absorbția (vor fi administrate la un interval de cel puțin 4 ore de la administrarea Rifampicinum*)
- Poate interfera determinările microbiologice standard ale Acidului folic și vit. B12.
Pyrazinamidum
- Scade eficacitatea medicamentelor antigutoase
- Scade concentrația plasmatică a Ciclosporinum
- Asocierea cu Rifampicinum* și Isoniazidum potențează efectele de hepatotoxice și apariția altor reacții adverse grave
- Administrarea cu alcool crește riscul de hepatotoxicitate
Ethambutolum
- Sărurile de hidroxid de aluminiu scad absorbția digestivă a Ethambutolum (intervalul de administrare va fi de cel puțin 4 ore)
- Toxicitatea optică poate fi favorizată de utilizarea concomitentă a altor medicamente: Antiinflamatorii nesteroidiene, Disulfiram, Antimalarice de sinteză, Clorpromazină, Fenotiazină* și alte Fenotiazine, Digitalice, Chloramphenicolum.
- Ingestia concomitentă de alcool poate crește efectul oculotoxic
Streptomycinum*
- În asociere cu alte antibiotice aminoglicozidice, Furosemid, Acid etacrinic*, Manitol sau alte medicamente crește riscul oto - și nefrotoxicității
- În asociere cu anestezice generale din grupa hidrocarburilor halogenate și curarizante crește riscul blocului neuromuscular și al deprimării respirației până la apnee
- În asociere cu polimixine administrate parenteral cu: Cefaloridinum*, Paromomicinum*, Viomicinum*, Colistinum și Ciclosporinum crește riscul nefrotoxicității și al blocului neuromuscular
Fluorochinolone
- Prelungește intervalul QT. Necesită administrare cu precauție în asociere cu antiaritmicele clasa IA și clasa III, cu antibiotice macrolide
- Sărurile de fer, zinc, antacide conținând magneziu, aluminiu, sucralfat pot reduce absorbția (se recomandă un interval de 2 ore între Ofloxacină și medicamentele menționate)
- Prelungirea timpului de sângerare la asocierea cu anticoagulante orale
- Scade pragul convulsivant la asociere cu antiinflamatoarele nesteroidiene
- Scade concentrația plasmatică a glibenclamidei
- Excreția urinară este scăzută de administrarea, în asociere cu alte medicamente eliminate prin secreție tubulară renală (Furosemidum, Probenecid*, Cimetidinum*, Methotrexatum)
- Potențează efectele anticoagulantului oral Warfarina sau ale derivaților săi. Atunci când aceste produse medicamentoase se administrează concomitent, trebuie monitorizate cu atenție timpul de protrombină sau alte teste de coagulare
- În cazul administrării concomitente cu Cycloserinum*, au fost raportate concentrații plasmatică crescute de Cycloserinum* (nu a fost studiat potențialul de interacțiune între fluorochinolone și Cycloserinum*)
- Inhibă activitatea enzimelor citocromului P450, ce determină prelungirea timpului de înjumătățire plasmatică pentru Cycloserinum*, Theophyllinum*/ Metilxantină*, Warfarină, la administrarea concomitentă cu Chinolonele

Anexa 9. Dozele medicamentelor antituberculoase de linia I utilizate zilnic pentru tratamentul tuberculozei la copii.

Isoniazidum (H)	10 mg/kg (interval 7–15 mg/kg)
Rifampicinum* (R)	15 mg/kg (interval 10–20 mg/kg)
Pyrazinamidum (Z)	35 mg/kg (interval 30–40 mg/kg)
Ethambutolum (E)	20 mg/kg (interval 15–25 mg/kg)
Odată ce copilul a atins greutatea de 25 de kg, pot fi administrate preparatele și dozele ca la adulți.	

Anexa 10. Combinațiile dozelor fixe pentru copii.

Pentru faza intensivă a tratamentului TB:

Rifampicinum* 75 mg + Isoniazidum 50 mg + Pyrazinamidum 150 mg

Pentru faza de continuare a tratamentului TB:

Rifampicinum* 75 mg + Isoniazidum 50 mg

Următorul tabel de dozare oferă informații privind numărul de tablete zilnice necesare pentru a ajunge la doza corectă, pe baza greutății copilului:

Masa corporală	Numarul de comprimate	
	Faza intensivă RHZ (75/50/150)*	Faza de continuare RH (75/50)
4-7 kg	1	1
8– 11 kg	2	2
12-15 kg	3	3
16-24 kg	4	4
25 + de kg	Dozele recomandate pentru adulți	

* Ethambutolum trebuie adăugat în faza intensivă pentru copiii cu procese extinse sau care trăiesc în locuri unde prevalența HIV sau a rezistenței la Isoniazidum este mare.

Anexa 11. Dozele medicamentelor de linia II utilizate în regimurile de TB MDR ajustate la masa corporală la pacienții sub 15 ani.

Grupa	Medicament	Doza zilnică	Doza per unitate de măsură	Masa corporală la pacienții sub 15 ani							Doza maximă nictemerală	Comentarii
				5-6 kg	7-9 kg	10-15 kg	16-23 kg	24-30 kg	31-34 kg	>34 kg		
A	<i>Fluorochinolone</i>											
	Levofloxacinum	15-20 mg/kg	100 mg tab.disp.	1	1.5	2 sau 3	3 sau 4	(>14 ani)	(>14 ani)	(>14 ani)	1,5 g	
			250 mg tab	0.5	0.5	1 sau 1.5	1 sau 2	2	3	(>14 ani)	1.5 g	
	Moxifloxacinum	10-15 mg/kg	100 mg tab.disp. ^c	0.8	1.5	2	3	4	(>14 ani)	(>14 ani)	400 mg	
			400 mg tab ^c	2 ml ^c	3 ml ^c	5 ml ^c	0.5 sau 0.75	1	(>14 ani)	(>14 ani)	400 mg	Utilizați 10 mg / kg în <6 luni
	Bedaquilinum	-	100 mg tab	-	-	-	2 tab o dată pe zi timp de 2 săptămâni; apoi 1 tab L/Mr/V timp de 22 de săptămâni		4 tab o dată pe zi timp de 2 săptămâni; apoi 2 tab L/Mr/V timp de 22 de săptămâni		-	Numai la pacienți > 5 ani (doză minimă de la 15–29 kg; doza maximă de la > 29 kg)
	Linezolidum	15 mg/kg o dată pe zi pentru masa corporală <16 kg	20 mg/ml susp	4 ml	6 ml	8 ml	11 ml	14 ml	15 ml	20 ml ^d	600 mg	
		10-12 mg/kg o dată pe zi pentru masa	600 mg tab ^c	0.25	0.25	0.25	0.5	0.5	0.5	0.75 ^d		

		corporală >15 kg										
B	Clofaziminum*	2-5 mg/kg	50 mg caps sau tab	1 pest e o zi	1 pest e o zi	1 peste o zi	1	2	2	(>14 ani)	100 mg	Prescrieți peste o zi dacă doza în mg/kg/zi este prea mare
			100 mg caps sau tab	L/M r/V	L/M r/V	1 peste o zi	1 peste o zi	1	(>14 ani)	(>14 ani)	100 mg	
	Cycloserinum* sau Terizidonum*	15-20 mg/kg	125 mg mini caps (Cycloseri num*) ^c	1	1	2	3	4	(>14 ani)	(>14 ani)	1 g	
			250 mg caps ^c	4-5 ml ^c	5-6 ml ^c	7-10 ml ^c	2	2	2	(>14 ani)	1 g	
C	Ethambutolum	15-25 mg/kg	100 mg tab.disp.	1	2	3	4	-	-	(>14 ani)	-	
			400 mg tab	3 ml ^c	4 ml ^c	6 ml ^c	1	1 sau 1,5	2	(>14 ani)		
	Delamanidum*	-	50 mg tab	-	-	-	-	1 2 ori pe zi	1 2 ori pe zi	2 2 ori pe zi	200mg	Doar la pacienții cu vârsta mai mare de 2 ani (25 mg 2 ori pe zi la vârsta de 3-5 ani; 50 mg 2 ori pe zi la vârsta de 6- 11 ani; 100 mg 2 ori pe zi la vârsta de 12-17 ani)
	Pyrazinamidum	30-40 mg/kg	150 mg tab.disp.	1	2	3	4 sau 5	-	-	(>14 ani)	-	
			400 mg	0,5	0,75	1	1,5 sau 2	2,5	3	(>14 ani)		
			500 mg tab	0,5	0,5	0,75 sau 1	1,5	2	2,5	(>14 ani)		

	Imipenemum + Cilastatinum	-	0.5 g + 0.5 flacon	-	-	-	-	-	-	-	-	Nu se utilizează la pacienți <15 ani (utilizați Meropenemum)
	Meropenemum	20-40 mg/kg i/v fiecare 8 ore	1 g flacon (20 ml)	2 ml	4 ml	6 ml	8-9 ml	11 ml	(>14 ani)	(>14 ani)	-	A se utiliza cu acid clavulanic
	Amikacinum	15-20 mg/kg	500 mg/2 ml flacon ^f	0.4 ml	0.6 ml	0.8-1.0 ml	1.2-1.5 ml	2 ml	(>14 ani)	(>14 ani)	1 g	
	Streptomycinum *	20-40 mg/kg	1 g flacon ^f	Calculați în funcție de diluția utilizată					(>14 ani)	(>14 ani)	1 g	
	Ethionamidum* sau Protionamida	15-20 mg/kg	125 mg tab.disp. (Ethionamidum*)	1	1	2	3	4	4	(>14 ani)	1 g	O dată pe zi doza recomandată, dar poate începe cu 2 doze divizate până când se îmbunătățește toleranța
			250 mg tab	0.5	0.5	1	2	2	2	(>14 ani)	1 g	
	Acidum paraaminosalicilic	200-300 mg/kg în 2 doze divizate	PAS acidum (4 g) pachet	0.5-0.75 g 2 ori pe zi	0.75 -1 g 2 ori pe zi	1-2 g 2 ori pe zi	2-3 g 2 ori pe zi	3-3.5 g 2 ori pe zi	(>14 ani)	(>14 ani)	-	Doza completă poate fi administrată o dată pe zi, dacă este tolerată
			PAS sare de sodium (4 g) pachet	0.5-0.75 g 2 ori pe zi	0.75 -1 g 2 ori pe zi	1-2 g 2 ori pe zi	2-3 g 2 ori pe zi	3-3.5 g 2 ori pe zi	(>14 ani)	(>14 ani)	12 g	
			PAS sare de sodium 60% (9.2 g) pachet	1.5 g 2 ori pe zi	2-3 g 2 ori pe zi	3-4 g 2 ori pe zi	4-6 g 2 ori pe zi	6-8 g 2 ori pe zi	8-12 g 2 ori pe zi	8-12 g 2 ori pe zi	-	

Alte medicamente	Isoniazidum	15-20 mg/kg (doze mari)	50 mg/5 ml sol	8-10 ml	15 ml	20 ml	-	-	-	-		Comprimata de Isoniazidum 300 mg poate fi utilizată la pacienți > 20 kg. Pyridoxinum se administrează întotdeauna cu Isoniazidum doze mare la copii (12,5 mg o dată pe zi la copii <5 ani și 25 mg o dată pe zi > 4 ani)
			100 mg tab	1	1,5	2	3	4	4	(>14 ani)		
	Acidum clavulanicum ^h	-	250 mg Amoxicillinum /62,5 mg Acidum clavulanicum/5 ml susp ^h	2 ml 2 ori pe zi ^h	3 ml 2 ori pe zi ^h	5 ml 2 ori pe zi ^h	8 ml 2 ori pe zi ^h	10 ml 2 ori pe zi ^h	(>14 ani)	(>14 ani)	-	Poate fi utilizat doar cu carbapeneme
	Kanamycinum*	15-20 mg/kg	500 mg/2 ml flacon ^f	0,4 ml	0,6 ml	0,8-1,0 ml	1,2-1,5 ml	2 ml	(>14 ani)	(>14 ani)	1 g	De asemenea, sunt disponibile flacoane 1 g (3 ml)
	Capreomycinum*	15-20 mg/kg	500 mg/2 ml flacon ^f	0,4 ml	0,6 ml	0,8-1,0 ml	1,2-1,5 ml	2 ml	(>14 ani)	(>14 ani)	1 g	De asemenea, sunt disponibile flacoane 1 g (2 ml)
	Gatifloxacină	-	400 mg tab	-	-	-	-	-	-	-	-	Nu se utilizează la vârsta <18 ani (nu există în prezent produs asigurat de calitate)
	Tioacetazonă	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Nu se utilizează la vârsta <18 ani (nu există în prezent produs asigurat de calitate)

Notă.

(> 14 ani) = pentru pacienții cu vârsta mai mare de 14 ani utilizați schema separată de dozare; alt = alternativ; 2 ori pe zi = de două ori pe zi; caps = capsulă; tab.disp. = tableta dispersabilă; g = gram; im = intramuscular; iv = intravenoasă; kg = kilogram; ml = mililitru; mg = miligram; L / Mr / V = luni, miercuri, vineri; sol = soluție; susp = suspensie; tab = tableta

a Doze au fost stabilite de Grupul de Dezvoltare Ghid pentru recomandările de tratament OMS pentru tuberculoza rezistentă la Rifampicinum* și multidrogrezistentă (actualizare 2018) și Grupul global de lucru OMS privind farmacocinetica și farmacodinamica a medicamentelor TB și a altor experți. Se bazează pe cele mai recente recenzii și cele mai bune practici în tratamentul TB MDR/RR. La determinarea dozelor unor medicamente, au fost utilizate rezultatele modelării farmacocinetice bazate pe principiul scalării alometrice (Anderson BJ, Holford NH. Mechanism-based concepts of size and maturity in pharmacokinetics. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2008; 48: 303–32). Datorită proprietăților farmacocinetice ale unor medicamente, dozele spuse pot depăși dozele indicate în tabel în mg/kg/zi pentru a atinge o concentrație în sânge similară cu nivelul țintă al unui pacient adult. Pentru pacienții cu masa corporală mai mare de >30 kg, utilizați regimul pentru pacienții cu vârsta peste 14 ani, cu excepția cazului în care se indică altfel. Dacă sunt indicate mai multe opțiuni de doză pentru o categorie de greutate, selectați o doză mai mare sau mai mică, în funcție de dacă greutatea pacientului, este mai aproape de limita superioară sau inferioară a categoriei. Trebuie să vă străduiți să prescrieți doze cât mai apropiate de raportul recomandat mg/kg/zi, care este mai convenabil atunci când utilizați lichide pentru uz parenteral sau oral, precum și în prezența unor forme solide în diferite doze. Dacă este posibil, fracționarea comprimatelor în jumătate sau în părți mai mici trebuie evitată. Atunci când se prescrie o doză la extremitatea superioară sau inferioară a intervalului, se recomandă monitorizarea terapeutică pentru a minimiza reacțiile terapeutice nedorite la supradozaj și respectiv doza insuficientă (în special important pentru medicamente injectabile, Linezolidum și fluoroquinolone).

b În unele cazuri, medicul curant poate decide să depășească aceste valori pentru a îmbunătăți efectul terapeutic.

c Dizolvarea în 10 ml de apă facilitează administrarea medicamentului la pacienții care cântăresc la limita inferioară a categoriei și evită fracționarea formulărilor solide, cu toate acestea, biodisponibilitatea acestei opțiuni nu este cunoscută (utilizarea de tablete dispersabile este de preferat dacă este disponibil).

d Pentru pacienții cu o greutate mai mare de > 44 kg, se recomandă o doză de 600 mg o dată pe zi.

e Poate fi utilizat la copiii cu vârsta cuprinsă între 3-5 ani. În timpul studiilor clinice, când copiii de această vârstă au primit jumătate dintr-un comprimat de 50 mg (1/2 doză adultă), nivelul medicamentului în sânge nu a fost egal cu nivelul observat la administrarea unei doze speciale de 25 mg pentru copii. Când un comprimat de 50 mg este împărțit, zdrobit sau dizolvat, biodisponibilitatea acestuia se poate schimba.

f Doza zilnică, în funcție de greutate, este concepută pentru a lua medicamente de 6 sau de 7 ori pe săptămână (când este luată luni, miercuri, vineri, este posibilă o creștere a dozei). Volumele indicate pot varia în funcție de metoda de diluare. Streptomycinum* poate fi diluată în trei moduri diferite. Se recomandă utilizarea unei doze cât mai aproape de limita superioară de mg/kg/zi. Pentru utilizare iv, volumul poate fi crescut.

g În Ghidul de tratament OMS 2018, aceste medicamente fie nu mai sunt recomandate (Kanamycinum*, Capreomycinum*), fie sunt recomandate doar ca medicamente concomitente (Amoxicillinum + Acidum clavulanicum), fie nu sunt incluși din lipsa datelor din cele mai recente analize privind regimuri lungi în tratamentul TB MDR la adulți (Gatifloxacinum, Isoniazidum și Thioacetazonum).

h Disponibil numai în combinație cu Amoxicillinum sub formă de co-amoxiclav. Se utilizează numai cu carbapenemuri, în timp ce administrarea se realizează simultan, de exemplu, pentru categoria de greutate 24-30 kg - 125 mg 2 ori pe zi sau 125 mg 3 ori pe zi.

*Produse medicamentoase nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor, dar recomandate de Ghidurile internaționale bazate pe dovezi

Anexa 12. Determinarea dozei în funcție de masa corporală a copilului.

Levofloxacinum 100 mg, comprimate dispersabile cu o linie de fractură Doze recomandate: 15-20 mg/kg/zi Doză în dependență de masa corporală				Moxifloxacinum Doze recomandate: 10-15 mg/kg/zi Doză în funcție de masa corporală		
Masa corporală (kg):	Doză	Comprimate de 100 mg	Comprimate de 250 mg	Doză	Comprimate de 100 mg	Comprimate de 250 mg
1 kg	20 mg	Se amestecă o tabletă de 100 mg în 10 ml de apă și i se oferă imediat pacientului 2 ml din amestecul rezultat	-	10 mg	Se amestecă o tabletă de 100 mg în 10 ml de apă și i se oferă imediat pacientului 1 ml amestec	-
2 kg	40 mg	Amestecați un comprimat de 100 mg în 10 ml apă și dați imediat pacientului 4 ml amestec	-	20 mg	Se amestecă o tabletă de 100 mg în 10 ml de apă și i se oferă imediat pacientului 2 ml din amestecul rezultat	-
3 kg	50 mg	0,5	-	30 mg	Amestecați un comprimat de 100 mg în 10 ml apă și dați imediat pacientului 3 ml amestec	-

4-6 kg	100 mg	1	0,5	50-80 mg	0,5-0,75	2 ml
7-9 kg	150 mg	1,5	0,5	150 mg	1,5	3 ml
10-12 kg	200-250 mg	2,0 până la 2,5	1	200 mg	2,0	4 ml
13-15 kg	300 mg	3	1-1,5	300 mg	3	0,5-0,75 din comprimata de 400 mg
16-18 kg	300-350 mg	3-3,5	1,5	400 mg	4	1
19-20 kg	400 mg	4	1,5	400mg	-	1
21-23 kg	400-450 mg	4-4,5	2	10 mg	Se amestecă o tabletă de 100 mg în 10 ml de apă și se oferă imediat pacientului 1 ml amestec	-
24-25 kg	500 mg	5	2	20 mg	Se amestecă o tabletă de 100 mg în 10 ml de apă și i se oferă imediat pacientului 2 ml din amestecul rezultat	-
26-35 kg	750 mg	-	3	30 mg	Amestecați un comprimat de 100 mg în 10 ml apă și dați imediat pacientului 3 ml amestec	-
Linezolidum						

Doza: 10-12 mg/kg/zi > 16 kg; 15 mg/kg o dată pe zi la copii cu masa corporală mai mică de 16 kg				
Doza în funcție de masa corporală				
Masa corporală (kg):	Doză	Tablete de 150 mg (încă nu sunt disponibile)	Comprimate de 600 mg	20 mg/ml suspensie
1kg	15 mg o dată pe zi	Amestecați un comprimat de 150 mg în 15 ml apă și dați imediat pacientului 1,5 ml amestec	-	
2 kg	30 mg o dată pe zi	Amestecați un comprimat de 150 mg în 15 ml apă și dați imediat pacientului 3 ml amestec	-	
3 kg	45 mg o dată pe zi	Amestecați un comprimat de 150 mg în 15 ml apă și dați imediat pacientului 4,5 ml amestec	-	
	45 mg o dată pe zi	Amestecați un comprimat de 150 mg în 15 ml apă și dați imediat pacientului 4,5 ml amestec	-	
4 kg	60 mg o dată pe zi	Amestecați un comprimat de 150 mg în 15 ml de apă și dați imediat pacientului 6 ml amestec	-	
5 kg	75 mg o dată pe zi	0,5 comprimate 150 mg	-	4 ml
6 kg	90 mg o dată pe zi	Amestecați un comprimat de 150 mg în 15 ml apă și dați imediat pacientului 9 ml amestecul rezultat	0,25	4 ml
7-9 kg	75-150 mg o dată pe zi	0,5-1,0 comprimate	0,25	6 ml
10-15 kg	150-225 mg o dată pe zi	1-1.5 comprimate	0,25	8 ml
16-20 kg	225-250 mg	1,5-2 tablete	0,5	11 ml

	o dată pe zi			
21-25 kg	300 mg o dată pe zi dacă <12 ani	2	0,5	14 ml
26-35 kg	300 mg o dată pe zi dacă <12 ani	-	0,5	-

Bedaquilinum

Doza: 6 mg/kg/zi timp de 14 zile, după 3-4 mg/kg de trei ori pe săptămână
(pentru copiii cu o greutate mai mică de 16 kg, doza a fost calculată folosind extrapolare pe bază de doză pentru adulți)

Doza în funcție de masa corporală

Masa corporală (kg):	Doză	Comprimate de 100 mg
1-10 kg	Consultați un specialist *	
10-15 kg	Consultați un specialist Este mai probabil să se recomande o doză de 100 mg pe zi timp de 14 zile, după 50 mg de trei ori pe săptămână	1 comprimat zilnic timp de 14 zile, după 0,5 comprimate de trei ori pe săptămână (de exemplu, Luni / Miercuri / Vineri)
16-23 kg	200 mg zilnic timp de 14 zile, după 100 mg de trei ori pe săptămână (de exemplu, Luni / Miercuri / Vineri)	2 comprimate zilnic timp de 14 zile, după 1 comprimat de trei ori pe săptămână (de exemplu, Luni / Miercuri / Vineri)
24-30 kg	200 mg zilnic timp de 14 zile, după 100 mg de trei ori pe săptămână (de exemplu, Luni / Miercuri / Vineri)	2 comprimate zilnic timp de 14 zile, după 1 comprimat de trei ori pe săptămână (de exemplu, Luni / Miercuri / Vineri)
31-34 kg	400 mg pe zi timp de 14 zile, după 200 mg de trei ori pe săptămână (de exemplu, Luni / Miercuri / Vineri)	4 comprimate zilnic timp de 14 zile, după 2 comprimate de trei ori pe săptămână (de exemplu, Luni / Miercuri / Vineri)

> 34 kg	400 mg pe zi timp de 14 zile, după 200 mg de trei ori pe săptămână (de exemplu, Luni / Miercuri / Vineri)	4 comprimate zilnic timp de 14 zile, după 2 comprimate de trei ori pe săptămână (de exemplu, Luni / Miercuri / Vineri)	
Clofaziminum*			
Doza: 2-5 mg/kg/zi			
Dozați în funcție de masa corporală			
Masa corporală (kg):	Doză	50 mg, capsulă	100 mg, capsulă
>5 kg	15 mg	1 capsulă luni/miercuri/vineri	Consultați un specialist
5 - 6 kg	10-30 mg	1 capsulă peste 1 zi	1 capsulă luni/miercuri/vineri
7 - 9 kg	15-30 mg	1 capsulă peste 1 zi	1 capsulă luni/miercuri/vineri
10 - 15 kg	20-75 mg	1 capsulă zilnic sau peste 1 zi	1 capsulă peste 1 zi
16 - 23 kg	32-115 mg	1 capsulă zilnic	1 capsulă peste 1 zi
24 – 35 kg	100 mg	2 capsule zilnic	1 capsulă zilnic
Cycloserinum*			
Doza recomandată: 15-20 mg/kg/zi			
Dozați în funcție de masa corporală			
Masa corporală (kg):	Doză	Minicapsule de 125 mg	250 mg capsulă
1 kg	20 mg	Amestecați 125 mg capsulă în 12 ml apă și dați imediat pacientului 1 ml amestec.	-
2 kg	40 mg	Se amestecă 125 mg capsulă în 12 ml de apă și i se oferă imediat pacientului 2 ml amestec	-

3 - 4 kg	62,5 mg	Se amestecă 125 mg capsulă în 12 ml apă și se oferă imediat pacientului 5 ml amestecul rezultat	-
5 - 9 kg	125 mg	1	-
10 - 15 kg	250 mg	2	1
16 - 23 kg	375 mg	3	2
24 – 35 kg	500 mg	4	2
Delamanidum*			
Doza recomandată este de 3 - 4 mg/kg/zi (pentru copiii cu masa corporală mai mică de 10 kg, doza a fost calculată folosind o extrapolare pe bază de doză pentru adulți)			
Masa corporală (kg):	Doză	Comprimate de 50 mg	
1 - 6 kg	Consultați un specialist		
7 - 23 kg	25 mg de două ori pe zi	½ comprimată de două ori pe zi	
24 - 34 kg	50 mg de două ori pe zi	1 comprimată de două ori pe zi	
> 34 kg	100 mg de două ori pe zi	2 comprimate de două ori pe zi	
Vă rugăm să rețineți că atunci când măcinați și amestecați un comprimat de Delamanidum* cu o doză de 50 mg, nu sunt obținute aceleași concentrații în sânge ca atunci când utilizați o formă de dozare pentru copiii cu o doză de 25 mg. Deși nu există forme de dozare pentru copiii cu o doză de 25 mg, trebuie să utilizați comprimate de 50 mg cu respectarea strictă a instrucțiunilor. Dacă tableta este împărțită, restul comprimatului trebuie luat în termen de 12 ore.			
Conform ghidurilor OMS (2018), la copiii cu vârsta sub 6 ani, este de preferat să se utilizeze Delamanidum* decât Bedaquilinum, dar Bedaquilinum poate fi utilizată dacă accesul la Delamanidum* este limitat, deși nu există date despre modul de determinare a dozei de Bedaquilinum pentru această categorie de vârstă.			
Ethambutolum, 100 mg,			
Doza recomandată: 15 - 25 mg/kg/zi			

Dozați în funcție de masa corporală			
Masa corporală (kg):	Doză	Comprimate de 100 mg	Comprimate de 400 mg
1 kg	20 mg	Se amestecă o tabletă de 100 mg în 10 ml de apă și i se oferă imediat pacientului 2 ml din amestecul rezultat	-
2 kg	40 mg	Amestecați un comprimat de 100 mg în 10 ml apă și dați imediat pacientului 4 ml amestec	-
3 kg	70 mg	Amestecați o tabletă de 100 mg în 10 ml de apă și dați imediat pacientului 7 ml din amestecul rezultat	-
4 - 6 kg	100 mg	1	-
7 - 9 kg	200 mg	2	-
10 - 12 kg	250 mg	2.5	-
13 - 15 kg	300 mg	3	-
16 - 18 kg	350 mg	3.5	-
19 - 20 kg	400 mg	4	1
21 - 23 kg	450 mg	4.5	1
24 - 31 kg	500 mg	5	1.5
31 - 35 kg	800 mg	-	2
Pyrazinamidum Doza recomandată: 30-40 mg/kg/zi Dozați în funcție de masa corporală			
Masa corporală (kg):	Doză	150 mg comprimate dispersabile	Comprimate de 500 mg

1 kg	30 mg	Amestecați un comprimat de 150 mg în 10 ml apă și dați imediat pacientului 2 ml amestec	-
2 kg	60 mg	Amestecați un comprimat de 150 mg în 10 ml apă și dați imediat pacientului 4 ml amestec	-
3 kg	90 mg	Amestecați un comprimat de 150 mg în 10 ml apă și dați imediat pacientului 6 ml amestec	-
4 - 6 kg	150 mg	1	-
7 - 9 kg	225 mg	2	-
10 - 12 kg	375 mg	2.5	-
13 - 15 kg	450 mg	3	-
16 - 18 kg	525 mg	3.5	1
19 - 20 kg	600 mg	4	1.25
21 - 23 kg	675 mg	4.5	1.5
24 - 31 kg	750 mg	5	1.5-2
31 - 35 kg	1250 mg	-	2.5

Ethionamidum*

Doza recomandată: 15-20 mg/kg/zi

Dozați în funcție de masa corporală

Masa corporală (kg):	Doză	Comprimate de 125 mg	Comprimate de 250 mg
1 kg	20 mg	Se amestecă un comprimat de 125 mg în 12 ml de apă și i se oferă imediat pacientului 1 ml amestec	-
2 kg	40 mg	Se amestecă o tabletă de 125 mg în 12 ml de apă și i se oferă imediat pacientului 2 ml din amestecul rezultat	-
3 - 4 kg	62.5 mg	0.5	-

5 - 6 kg	125 mg	1	0.5
7 - 9 kg	187.5 mg	1.5	0.5
10 - 13 kg	250 mg	2	1
14 - 15 kg	312.5 mg	2.5	1
16 - 20 kg	375 mg	3	2
21 - 23 kg	437.5 mg	3.5	2
24 - 30 kg	500 mg	4	2
31 - 35 kg	500 mg	-	2

Meropenemum / Amoxicillinum + Acidum clavulanicum

Medicamente	Doza zilnică	Doza zilnică maximă
Amoxicillinum + Acidum clavulanicum*	40 mg/kg de două ori pe zi, calculat pentru componenta Amoxicillinum	4000 mg de Amoxicillinum și 500 mg de Acidum clavulanicum
Meropenemum	20–40 mg/kg intravenos la fiecare 8 ore	6000 mg

* Amoxicillinum + Acidum clavulanicum trebuie luate numai în asociere cu Meropenemum. Acest medicament trebuie luat cu 30 de minute înainte de perfuzia intravenoasă de Meropenemum sau imipenemum.

Amikacinum

Medicamente	Doza zilnică	Doza zilnică maximă
Amikacinum	15-20 mg / kg o dată pe zi	1000 mg

Amikacinum trebuie utilizată numai în caz de sensibilitate confirmată și este necesar să se efectueze un test auditiv lunar (și anume, emisie otoacustică pentru copii sub 5 ani, audiometrie tonală la copii cu vârsta de 5 ani și mai mari).

Isoniazidum, comprimat 100 mg *

Doze recomandate: 15 - 20 mg/kg			
Doza în funcție de masa corporală			
Masa corporală (kg)	Doză	100 mg comprimate dispersabile	Comprimate de 300 mg
1kg	15 mg	Amestecați un comprimat de 100 mg în 10 ml apă și dați imediat pacientului 1,5 ml amestec.	-
2 kg	30 mg	Amestecați un comprimat de 100 mg în 10 ml apă și dați imediat pacientului 3 ml amestec.	-
3 kg	50 mg	0,5	-
4-6 kg	100 mg	1	-
7-9 kg	150 mg	1,5	-
10-15 kg	200 mg	2	-
16-18 kg	250 mg	2,5	-
19-20 kg	300 mg	3	1
21-23 kg	350 mg	3,5	1
24-30 kg	400 mg	4	1,5
31-35 kg	600 mg	-	2
* Rolul tratamentului cu doze mari de Isoniazidum în TB MDR nu este încă clar, dar prescrierea medicamentului trebuie luată în considerare la copiii cu mutație inhA, dacă nu există altă modalitate de a elabora un regim de tratament adecvat. Când se utilizează doze mari de Isoniazidum, Pyridoxinum trebuie să fie prescrisă întotdeauna (12,5 mg zilnic la copiii sub 5 ani și 25 mg la copiii peste 4 ani).			
Acidum para-aminosalicylicum (PAS sub formă de acid sau sare de sodiu) 200-300 mg/kg, împărțit în 2 doze pe zi În unele centre medicale, 200 mg/kg PAS sunt prescrise ca o singură doză pe zi, puteți lua în considerare această opțiune. Trebuie să folosiți o lingură de măsurare pentru o dozare mai precisă			
Masa corporală (kg)	Doză		

1 kg	150 mg de două ori pe zi
2 kg	300 mg de două ori pe zi
3 – 4 kg	500 mg de două ori pe zi
5 – 6 kg	0,5-0,75 g de două ori pe zi
7-9 kg	0,75-1,0 g de două ori pe zi
11-13 kg	1 g de două ori pe zi
14-15 kg	2 g de două ori pe zi
16-20 kg	2,5 g de două ori pe zi
21-23 kg	3 g de două ori pe zi
24-30 kg	3,5 g de două ori pe zi
31 – 35 kg	4 g de două ori pe zi
PASER® (acidum paraaminosalicilic) își păstrează proprietățile de până la 8 săptămâni la o temperatură de 40 ° C și 75% umiditate, astfel încât poate fi administrat pacienților în fiecare lună în majoritatea situațiilor, fără a oferi un lanț rece. Dacă durata de valabilitate preconizată depășește 8 săptămâni, medicamentul trebuie păstrat la frigider la o temperatură de 15 ° C.	

Anexa 13. Caracteristicile preparatului Bedaquilinum (Bdq).

Clasa medicamentelor: Diarylquinoline	
Activitatea împotriva TB, mecanismul de acțiune și metabolismul	Bactericidă. Inhibă sinteza ATP; metodă nouă de acțiune. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare terminală a Bedaquilinum și a Metabolitului activ N-monodesmetil (M2) este de aproximativ 5,5 luni. CYP3A4 este principala izoenzimă CYP implicată în metabolizarea Bedaquilinum. Metabolismul duce la formarea metabolitului N-monodesmetil (M2). M2 se consideră că nu are o contribuție semnificativă la eficacitatea clinică, având în vedere expunerea sa medie mai redusă (23-31%) la om și activitatea antimicobacteriană mai redusă (de 4-6 ori mai mică), comparativ cu compusul de bază. Concentrațiile M2 pare să coreleze cu prelungirea intervalului QT. O mare parte din doza administrată este eliminată în materiile fecale. Clearance-ul renal al medicamentului nemodificat este nesemnificativ.
Doza	<u>Doza recomandată pentru adulți este:</u> ✓ Săptămânile 1-2: 400 mg, o dată pe zi, cu alimente. ✓ Săptămânile 3-24: 200 mg, de 3 ori pe săptămână (cu un interval de cel puțin 48 de ore între doze), cu alimente. Durata totală a tratamentului este de 24 de săptămâni. Copii (dozele sunt indicate în Anexa 12): Pacienților trebuie să li se recomande să ia medicamentul exact așa cum le este prescris și să urmeze întreaga durată a tratamentului. Dacă se omite o doză în timpul primelor 2 săptămâni de tratament, pacienții nu trebuie să compenseze doza omisă, ci trebuie să continue cu schema de tratament obișnuită. Dacă se omite o doză începând cu săptămâna a treia, pacienții trebuie să ia doza de 200 mg omisă cât mai curând posibil și apoi să revină la schema de tratament cu trei administrări pe săptămână.
Forma farmaceutică	Comprimate 100 mg
Depozitarea	A păstra comprimatele la temperatura camerei (15-25°C).
Absorbția orală	Medicamentul trebuie administrat pe cale orală, împreună cu alimentele, deoarece administrarea cu alimente crește biodisponibilitatea orală de aproximativ 2 ori. Comprimatul trebuie înghițit întreg, cu apă.
Penetrarea în LCR	Nu sunt disponibile date privind penetrare în SNC
Situații speciale	Utilizarea în timpul sarcinii/alăptării: nu este recomandat în timpul sarcinii sau alăptării din cauza datelor limitate. Studiile de reproducere efectuate la șobolani și iepuri nu au evidențiat niciun efect dăunător asupra fătului. Utilizarea în boala renală: nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, până la moderată (nu sunt stabilite dozele în insuficiența renală severă, utilizați cu prudență).

	Utilizarea în boala hepatică: nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, până la moderată. Dozarea și toxicitatea nu sunt bine stabilite în insuficiența hepatică severă, utilizați cu precauție și numai în cazul în care beneficiile depășesc riscurile.
Reacții adverse	Frecvente: tulburări gastrointestinale (greață, vomă, dureri abdominale, pierderea apetitului), dureri articulare (artralgii), dureri de cap. Notă. Hemoptizii și dureri toracice au fost, de asemenea, raportate mai frecvent în grupul care a primit Bedaquilinum decât în grupul cu tratament placebo. Mai puțin frecvente: prelungirea intervalului QT, hiperuricemie, fosfolipidoza (acumularea de fosfolipide în tesuturile organismului), aminotransferazele crescute. Posibil un risc crescut de pancreatită. Atenționări: un dezechilibru semnificativ între decese a fost observat în Trialul C208 Etapa 2, cu un număr mai mare de decese în grupul de tratament cu Bedaquilinum (10 vs 2 din grupul de tratament cu placebo; RR = 5,1; p = 0,017). Nicio moarte subită nu a fost raportată în studiu. Dezechilibrul observat în ceea ce privește decesele din cele două grupuri de tratament nu a fost explicat.
Contraindicații	• Refuzul pacientului • Risc sporit de complicații cardio-vasculare: ✓ aritmie ventriculară clinic semnificativă; ✓ un interval QTcF de > 500 ms (confirmat prin ECG repetate); ✓ anamneza de torsada vârfurilor, tahicardii ventriculare; ✓ afecțiune cardiacă cronică; ✓ reacție alergică. Utilizarea cu precauție în următoarele situații (cu monitorizarea ECG mai frecventă și evaluarea riscului versus beneficii): ✓ utilizarea cu alte medicamente care prelungesc intervalul QT ; ✓ vîrsta peste 65 ani; ✓ copii, gravide; ✓ bolnavii cu HIV (nu se va asocia cu unele preparate ARV); ✓ în cazul devierii nivelului K seric de la normă; ✓ TB extrapulmonară.
Interacțiuni medicamentoase	Bedaquilinum este metabolizată de către CYP3A4. Rifampicinum* (un inductor al CYP3A4) reduce Bedaquilinum din sânge în jumătate. Efavirenza*, bazat pe un studiu cu o doză unică, pare a reduce cantitatea Bedaquilinum prin inducerea CYP3A4. Inhibitori ai CYP3A4 (de exemplu, medicamentele Azole antifungice, unele macrolide, inhibitorii de protează și multe altele) pot ridica nivelul de Bedaquilinum, dar pot fi luate în considerare pentru utilizare în cazul în care beneficiile depășesc riscurile.

	Se va evita utilizarea cu alte medicamente care prelungesc intervalul QT, ca suplimentar prelungirea intervalului QT poate să apară (de exemplu: Clofaziminum*, Fluorochinolone, Delamanidum, medicamentele antifungice și multe altele); orice eveniment sincopal (leșin) ar trebui să determine o evaluare medicală imediată și o ECG.
Monitorizarea	• Hemograma lunar. • Monitorizarea clinică zilnic, cu interogarea privind reacțiile adverse (lipotimii, palpitații). • ECG la inițierea tratamentului, apoi la 2, 4, 8, 12, 24 săptămâni de tratament sau frecvent la indicații clinice. • Testele funcției hepatice lunar. • Testarea electroliților serici lunar. • Lipaza serică în caz de simptome pentru pancreatită.
Instruirea pacientului	Pacientul trebuie informat că Bedaquilinum este un meidcament antituberculos nou și ar putea exista riscuri și efecte secundare necunoscute. La administrarea Bedaquilinum pot apărea următoarele reacții adverse grave: tulburări ale ritmului cardiac și/sau hepatita. Acest medicament trebuie luat cu alimente. Evitați alcoolul. Pacienții trebuie instruiți să informeze lucrătorii medicali imediat la apariția: ✓ durerilor abdominale; ✓ icterul pielii și ochilor; ✓ palpitațiilor; ✓ durerilor toracice; ✓ lipotimiilor.

Anexa 14. Caracteristicile preparatului Linezolidum (Lzd).

Clasa medicamentelor: Oxazolidinonele	
Activitatea împotriva TB, mecanismul de acțiune și metabolismul	• Are in vitro activitate bactericidă • Inhibă sinteza proteinelor
Doza	Adulți: 600 mg o dată pe zi. Reducerea până la 400-300 mg/zi, dacă reacțiile adverse grave se dezvoltă. Copii: dozele sunt indicate în Anexa 12 Vitamina B₆: toți pacienții trebuie să primească vitamina B₆ în timpul tratamentului cu Linezolidum.
Forma farmaceutică	Comprimate filmate: 400 și 600 mg; soluție intravenoasă: 2 mg/ml: 100, 200 sau 300 mg, în pungi. Dozele intravenoase sunt administrate timp de 30-120 de minute. Pulbere orală pentru suspensie: 100 mg/5 ml, flacon - 240 ml.
Depozitarea	A păstra comprimatele la temperatura camerei (15-25°C). Suspensia orală reconstituită poate fi păstrată la temperatura camerei timp de 21 de zile.

	Preparatul parenteral trebuie să fie păstrat la temperatura camerei (protejat de lumină și nu congelat).
Absorbția orală	Absorbția orală aproape completă.
Penetrarea în LCR	Concentrațiile în LCR sunt aproximativ 1/3 din cele serice în studii pe animale și Linezolidum a fost utilizat în tratamentul meningitei la om.
Situații speciale	Utilizarea în timpul sarcinii/ alăptării: Nu se recomandă în timpul sarcinii sau alăptării din cauza datelor limitate. Utilizarea în boala renală: nu se recomandă ajustarea dozei, dar metaboliți pot să acumuleze. Utilizarea în boala hepatică: Rar se asociază cu creșterea transaminazelor.
Reacții adverse	• Mielosupresia (scăderea nivelului de trombocite, scăderea nivelului de leucocite și/sau anemia). • Diareea, vome, dureri abdominale și greață. • Dereglarea vederii și neuropatia periferică pot fi ireversibile și administrarea Linezolidum trebuie oprită, în cazul în care acestea se dezvoltă; predomină riscul de orbire permanentă sau neuropatie permanentă. • Acidoză lactică - pacienții care prezintă greață sau vărsături recurente, acidoză inexplicabilă, sau un nivel scăzut de bicarbonat în timpul tratamentului cu Linezolidum, trebuie să beneficieze de o evaluare medicală imediată, inclusiv, evaluarea acidului lactic în sânge. • Pierderea sensibilității în extremități.
Contraindicații	• Hipersensibilitate la oxazolidinonele. • Simptomele de neuropatie (dureri, senzație de amorțeală, furnicături sau slăbiciune în extremități).
Interacțiuni medicamentoase	Se va evita utilizarea la pacienții tratați cu medicamente serotoninergice, cum ar fi: inhibitorii de monoaminoxidază (IMAO), inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (de exemplu: Fluoxetina, Paroxetina), Litiu, Antidepresive triciclice etc., deoarece pot provoca reacții grave la nivelul SNC, cum ar fi sindromul serotoninergic.
Monitorizarea	Monitorizarea neuropatiei periferice și nevritei optice (testele acuității vizuale la fiecare 2 luni sau, în cazul în care se dezvoltă simptomele, examenul clinic al neuropatiei periferice se va efectua lunar sau dacă se dezvoltă simptomele). Monitorizarea analizei complete a sângelui săptămânal în perioada inițială, apoi lunar, iar apoi după necesități pe baza simptomelor. Există puțină experiență clinică referitor la utilizarea prelungită.
Instruirea pacientului	Acest medicament poate fi luat cu /sau fără alimente: ✓ luați cu alimente, în cazul în care irită stomacul. Evitați alimentele și băuturile care conțin tiramină: brânzeturi vechi, carne uscată, varză acră, sos de soia, bere și vinuri roșii; ✓ asigurați-vă că medicul dumneavoastră știe dacă luați medicamente pentru răceală, congestie sau depresie. Pacienții trebuie instruiți să informeze lucrătorii medicali imediat dacă apar oricare dintre următoarele situații:

	✓ dureri, senzație de amorțeală, furnicături sau slăbiciune în extremități; ✓ scaun negru (gudron) sau diaree severă; ✓ sângerare sau vânătăi neobișnuite; ✓ oboseală sau slăbiciune neobișnuită; ✓ dureri de cap, greață sau vomă.
--	---

Anexa 15. Caracteristicile preparatului Delamanidum* (Dlm).

Clasa medicamentelor: Nitroimidazole	
Activitatea împotriva TB, mecanismul de acțiune și metabolismul	Modul de acțiune farmacologică al Delamanidum* implică inhibarea sintezei componentelor peretelui celular al micobacteriilor, acizilor metoxi-micolic și keto-micolic. Metabolitul intermediar reactiv, format din Delamanidum* și derivatul Desnitro-imidazooxazole, se consideră că joacă un rol vital în inhibarea producerii acidului micolic. Delamanidum* este metabolizat de enzimele citocromului P450, cum ar fi CYP3A4 și formarea principalului său metabolit este reglementată de albumina plasmatică. Metaboliții identificați ai Delamanidum* nu prezintă activitate antimicobacteriană. Profilul complet metabolic al Delamanidum* la om nu a fost încă pe deplin elucidat.
Indicații	• Copiii și adolescenții cu TB RR sau TB MDR în vârstă de 6-17, care au primit anterior tratament cu medicamente anti-TB de linia a doua sau care au rezistență suplimentară la fluorochinolone sau agenți injectabili de linia a doua (inclusiv XDR-TB); • Adulții (≥18 ani) cu boala TB MDR pulmonară, inclusiv persoanele care trăiesc cu HIV. De asemenea, această recomandare se referă la pacienții cu rezistență suplimentară sau intoleranță la fluorochinolone sau la medicamentele injectabile de linia a doua, cu leziuni extinse, stadiile avansate ale bolii și altele, considerate cu risc inițial mai mare pentru rezultate slabe, precum și la pacienții cu TB XDR. Utilizarea medicamentului la pacienții cu TB MDR extrapulmonară poate fi luată în considerare, extrapolând datele la pacienții cu TB pulmonară.
Doza	Doza recomandată de Delamanidum*: ✓ la copii dozele sunt indicate în Anexa 12; ✓ la adulți este 100 mg de 2 ori pe zi, indiferent de greutatea corporală, pentru o perioadă de 6 luni. Biodisponibilitatea a fost mai mare atunci când a fost administrat după o masă standard - Delamanidum* trebuie să fie, de preferință, administrat după o masă. Se recomandă precauție deosebită atunci când Delamanidum* este utilizată de persoane de 65 ani și mai în vârstă sau la cei cu diabet zaharat, insuficiență renală sau hepatică severă, sau de cei care folosesc alcool sau droguri, având în vedere că datele privind eficacitatea și siguranța în astfel de condiții sunt extrem de limitate sau nu sunt disponibile.

Forma farmaceutică	Comprimate, 50 mg
Depozitarea	A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejate de umiditate
Absorbția orală	Biodisponibilitatea a fost mai mare atunci când a fost administrat după o masă standard - Delamanidum* trebuie să fie, de preferință, administrată după o masă
Penetrarea în LCR	Nu sunt disponibile date privind penetrarea în SNC
Situații speciale	<u>Utilizarea în timpul sarcinii/alăptării:</u> nu este recomandată în prezent din cauza lipsei dovezilor privind siguranța, eficacitatea și dozarea adecvată în aceste grupuri. <u>Utilizarea medicamentului la copii</u> nu este recomandată în prezent, din cauza lipsei dovezilor privind siguranța, eficacitatea și dozarea adecvată în aceste grupuri. <u>Se recomandă precauție la pacienții cu afecțiuni preexistente de sănătate,</u> care pot fi exacerbate sau agravate de Delamanidum*. În prezent, nu există date privind eficacitatea și siguranța Delamanidum* la pacienții cu afecțiuni comorbide, cum ar fi diabetul zaharat, disfuncții hepatice și/sau renale, boli maligne, consumul de alcool și droguri; în aceste condiții se recomandă screening-ul atent înainte de inițierea tratamentului.
Reacții adverse	Cel mai grav efect secundar al Delamanidum* este prelungirea intervalului QT, o tulburare în activitatea electrică a inimii, care poate duce la tulburări grave ale ritmului cardiac, cum ar fi tahicardia ventriculară, și, uneori, la moarte subită. Un factor major care contribuie la prelungirea intervalului QT este hipoalbuminemie (în special sub 2,8 g/dl). Alte reacții adverse importante sunt: anxietatea, parestezii și tremur, niveluri scăzute ale potasiului în sânge. Reacțiile adverse cel mai frecvent observate la pacienții tratați cu Delamanidum* (rata > 10%) au fost: greață (38,3%), vărsături (33%) și amețeli (30,2%). Reacțiile de hipersensibilitate la Delamanidum* nu au fost încă descrise, dar, totuși, este necesară vigilența.
Contraindicații	Pacienții cu intervalul QT prelungit (QTcF >500ms)
Interacțiuni medicamentoase	La introducerea Delamanidum* într-un regim, există, de asemenea, posibilitatea unei interacțiuni cu alte medicamente administrate concomitent, cu aditiv sau efecte adverse sinergice. Alte medicamente de linia a doua, care ar putea fi administrate cu Delamanid, în special Fluorochinolonele și Clofaziminum*, pot crește riscul potențial de cardiotoxicitate. Deși există date care arată prelungirea intervalului QT când Delamanidum* este administrată simultan cu Levofloxacinum, nu există date disponibile privind utilizarea concomitentă cu Moxifloxacinum și/sau Clofaziminum*. De asemenea, unele medicamente antiretrovirale pot provoca prelungirea modestă a intervalului QT, în special, regimurile care conțin Ritonavir. Prin urmare, monitorizarea pacienților privind

	aritmii cardiace sau prelungirea intervalului QT (de exemplu, folosind ECG), precum și pentru dezechilibrele electrolitice (în special, potasiul ser), care pot predispute la cardiotoxicitate este imperativă. Studiile privind interacțiunea medicamentoasă a Delamanidum* cu Tenofovir, Efavirenza* și Ganciclovir/Ritonavir, respectiv, realizat în rândul persoanelor sănătoase care nu au avut HIV sau TB, au sugerat că nu sunt necesare ajustările dozei, când Delamanidum* a fost administrat cu oricare dintre acești agenți anti-retrovirali. Cu toate acestea, până în prezent, nu există date publicate privind utilizarea Delamanidum* la pacienții infectați cu HIV și TB MDR, care primesc TARV. Prin urmare, persoanele care trăiesc cu HIV și care vor fi tratate cu Delamanidum*, ca parte a tratamentului TB MDR trebuie să aibă regimuri TARV, proiectate în strânsă consultare cu medicii specialiști în TARV. Nu există date disponibile privind utilizarea simultană a Bedaquilinum și Delamanidum* (ambele pot prelungi intervalul QT). Fără aceste date, nicio recomandare privind utilizarea simultană al Delamanidum* și Bedaquilinum nu poate fi făcută.
Monitorizarea	Este imperativ să se folosească ECG pentru monitorizarea regulată a intervalului QT în timpul utilizării Delamanidum*. Monitorizarea intervalului QT trebuie să fie făcută, de preferință, cu folosirea utilajelor ECG, care raportează direct intervalul QTc. O valoare mai mare de 440 ms este considerată prelungită. O valoare mai mare de 480 de ms (sau o creștere mai mare de 60 ms, față de valoarea inițială) trebuie să declanșeze testarea electrolitilor și monitorizarea mai frecventă ECG. Un interval QTc mai mare de 500 ms este considerat periculos și trebuie să ducă la stoparea administrării medicamentului responsabil de prelungirea intervalului QT. Delamanidum* trebuie administrată sub monitorizarea strictă a intervalelor QT, mai ales, dacă se administrează în asociere cu alte medicamente care prelungesc QT. Se recomandă farmacovigilență activă. Se recomandă monitorizarea periodică a nivelului potasiului seric în timpul tratamentului cu Delamanidum*.
Instruirea pacientului	Personalul medical trebuie să urmeze un proces echitabil, privind consimțământul informat prin garantarea faptului că pacientul: 1) este conștient de caracterul de noutate a Delamanidum*; 2) apreciază motivul pentru care medicamentul este propus spre a fi inclus în regimul lor de tratament; și 3) recunoaște beneficiile posibile și riscurile potențiale, inclusiv, incertitudinile rezultatelor. Acest proces de consimțământ informat este valabil pentru toate situațiile în care Delamanidum* este utilizată, inclusiv, în cadrul programelor de uz compasional. Consimțământul informat se face în scris. Pacientul trebuie încurajat să raporteze lucrătorului medical despre orice evenimente adverse care apar în timpul administrării medicamentului. Astfel de evenimente trebuie să declanșeze, de asemenea, un răspuns rapid pentru a gestiona aceste efecte imprevizibile la pacient.

Notă. Această recomandare interimară („The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance”, WHO, 2014) privind utilizarea Delamanidum* este valabilă pentru o perioadă de maximum 2 ani și va fi actualizată, când vor fi disponibile date suplimentare. Se remarcă faptul că în curs de desfășurare este studiul în faza a III-a, iar finalizarea oportună, analiza și fiabilitatea rezultatelor va fi esențială pentru viitoarea revizuire a acestui ghid interimar.

Anexa 16. Caracteristicile preparatului Imipenemum (Imp) + Cilastatinum (Cln).

Clasa medicamentelor: alte antibiotice beta-lactamice – Carbapeneme	
Activitatea împotriva TB, mecanismul de acțiune și metabolismul	Activitatea <i>in vitro</i> - experiență clinică foarte limitată. Având în vedere că Imipenemum este degradat rapid de dipeptidazele renale, este utilizat în combinație cu inhibitorul dipeptidazelor - Cilastatinum. (Meropenemum, un medicament similar cu Imipenemum, este stabil la dipeptidazele renale și nu necesită cilastatin). Cilastatinum este parțial metabolizat pe cale renală.
Doza	<u>Adulți:</u> 1000 mg IV, la fiecare 12 ore. (Doza de administrare se calculează pe componentul Imipenemum). În tratamentul tuberculozei se administrează în comun cu Amoxicillinum + Acidum clavulanicum 125 mg, la fiecare 8-12 ore. <u>Copii:</u> se recomandă Meropenemum.
Mod de administrare	Imipenemum + Cilastatinum este administrat intravenos, timp de 20-30 min. pentru o doză ≤ 500 mg/500 mg sau timp de 40-60 de min., pentru o doză >500 mg/500 mg Nu este absorbție orală.
Forma farmaceutică	Pulbere pentru soluție perfuzabilă, raportul de Imipenemum și Cilastatinum 1:1. Flacoanele disponibile 250 mg, 500 mg, 750 mg sau 1 g și acestea conțin cantități egale din ambele medicamente (de exemplu, un „flacon de 500 mg” conține 500 mg Imipenemum și 500 mg Cilastatinum).
Depozitarea	Se pastrează la temperatura camerei (15-25°C). Produsul dizolvat se va păstra nu mai mult de 4 ore, la temperatura camerei sau nu mai mult de 24 de ore în frigider.
Penetrarea în LCR	Penetrează bariera hematoencefalică, dar copiii cu meningită tratați cu Imipenemum au avut rate ridicate de convulsii (se va da preferință Meropenemum, în cazurile de meningită și pentru copii).

Situații speciale	Utilizarea în timpul sarcinii/alăptării: nu există date suficiente referitoare la utilizarea Imipenemum + Cilastatinum la femeile gravide. Nu este cunoscută siguranța în timpul alăptării. Utilizarea în boala renală: ajustarea dozei în funcție de severitatea insuficienței renale: pentru clearance-ul creatininei de 20-40 ml/min - doza de 750 mg, la fiecare 8 ore; pentru clearance-ul creatininei <20 ml/min - doza de 500 mg, la fiecare 12 ore. Pacienților cu un clearance al creatininei ≤ 5 ml/min nu trebuie să li se administreze Imipenemum + Cilastatinum, cu excepția cazului în care hemodializa este începută în decurs de 48 de ore. Atât Imipenemum, cât și Cilastatinum sunt eliminate din circulație prin hemodializă. Pacientului trebuie să i se administreze Imipenemum + Cilastatinum imediat după ședința de hemodializă și la intervale de 12 ore de la sfârșitul ședinței de hemodializă. Pacienții care efectuează ședințe de hemodializă, în special cei cu antecedente de afecțiuni ale sistemului nervos central (SNC), trebuie monitorizați cu atenție; pentru pacienții care efectuează ședințe de hemodializă se recomandă utilizarea Imipenemum + Cilastatinum numai în cazul în care beneficiul terapeutic depășește riscul potențial de apariție a convulsiilor. Utilizarea în boala hepatică: majorarea testelor funcționale hepatice au fost observate la 6% din pacienți, dar nu a fost documentată afectarea hepatică definită. Nu se recomandă modificări ale dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.
Reacții adverse	Frecvente: diaree, greață sau vărsături. Mai puțin frecvente: convulsii, palpitații, colită pseudomembranoasă.
Contraindicații	Intoleranță cunoscută la carbapeneme; în meningită (se va utiliza Meropenemum).
Interacțiuni medicamentoase	Ganciclovir poate duce la un risc crescut de convulsii atunci când este administrat împreună cu Imipenemum + Cilastatinum. S-a evidențiat că administrarea concomitentă de Probenecid determină dublarea timpului de înjumătățire plasmatică a Cilastatinum, dar fără efecte asupra prezenței sale în urină. S-a evidențiat că administrarea concomitentă de Probenecidum determină numai creșterea minimă a concentrației plasmatice și a timpului de înjumătățire plasmatică pentru Imipenemum, cu scăderea prezenței în urină a Imipenemum activ la aproximativ 60% din doza administrată. După administrarea concomitentă cu carbapeneme, s-a observat o scădere a concentrației plasmatice de Acidum valproicum. Cea mai redusă concentrație a acidului valproic poate conduce la un control inadecvat al crizelor convulsive. Dacă Imipenemum și Acidum valproicum sunt administrate concomitent, concentrațiile plasmatice de Acidum valproicum trebuie monitorizate atent.
Monitorizarea	Monitorizarea simptomatică
Instruirea pacientului	Preînâmpinați medicul dumneavoastră, dacă: ✓ sunteți alergic (hipersensibil) la oricare alte antibiotice, cum sunt penicilinele, cefalosporinele sau carbapenemele; ✓ luați Ganciclovir, care este utilizat pentru tratamentul anumitor infecții virale;

	✓ luați Acidum valproicum sau Valproat de sodiu (utilizate pentru a trata epilepsia, tulburarea bipolară, migrena sau schizofrenia) sau oricare alte medicamente utilizate pentru subțierea sângelui, cum este Warfarinum. Informați imediat medicul, dacă apar situații ca: ✓ bătăi rapide sau neregulate ale inimii; ✓ convulsii; ✓ diaree severă (apoasă sau cu sânge); ✓ erupție cutanată, urticarie, sau mâncărime; ✓ edematierea feței, gâtului sau a buzelor; ✓ respirație șuierătoare sau alte probleme de respirație.
--	---

Anexa 17. Managementul farmaco-terapeutic al reacțiilor adverse ale preparatelor utilizate în tratamentul TB DR.

Reacția adversă	Medicamente recomandate pentru corijare
Sindrom dispeptic	Dieta, medicamente antisecretozii, prokinetice
Candidoză	Antimicotice
Diaree	Loperamid
Sindrom depresiv	Inhibitori selectivi ai serotoninei, antidepresante tricyclice
Excitație psihomotorie	Tranchilizante
Psihoză	Neuroleptice, tranchilizante
Polineuropatie periferică	Piridoxinum (vitamina B ₆)
Simptome vestibulare	Antagoniști ai receptorilor dopaminergici, antihistaminice sistemice
Mialgii, artralгии, cefalee	Analgezice, AINS
Reacții alergice	Antihistaminice, glucocorticosteroizi locali, sistemici
Sindrom bronhospastic	Beta-agoniști inhalatorii, corticosteroizi inhalatorii sistemici
Hipotiriodism	Levothyroxinum
Pierderi electrolitice	Substituirea K ⁺ , Mg ⁺⁺ , Na

Anexa 18. Corecția tratamentului antituberculos la pacienții cu insuficiență renală.

Medicament	Dozele recomandate și frecvența administrării la pacienții cu clearance-ul <30 ml/min sau la cei aflați la hemodializă
Isoniazidum	Nu necesită ajustarea dozei și frecvenței de administrare
Rifampicinum*	Nu necesită ajustarea dozei și frecvenței de administrare
Pyrazinamidum	Doza de 25-35 mg/kg, de 3 ori pe săptămână
Ethambutolum	Doza de 15-25 mg/kg, de 3 ori pe săptămână
Rifabutinum*	Dozele uzuale pot fi administrate, dacă este posibil de monitorizat concentrația pentru a evita toxicitatea

Rifapentine	Nu necesită ajustarea dozei și frecvenței de administrare
Streptomycinum*	Doza de 15-25 mg/kg, de 2 sau 3 ori pe săptămână
Capreomycinum*	Doza de 15-25 mg/kg, de 2 sau 3 ori pe săptămână
Kanamycinum*	Doza de 15-25 mg/kg, de 2 sau 3 ori pe săptămână
Amikacinum	Doza de 15-25 mg/kg, de 2 sau 3 ori pe săptămână
Ofloxacină	Doza de 600-800 mg, de 3 ori pe săptămână
Levofloxacinum	Doza de 750-1000 mg, de 3 ori pe săptămână
Moxifloxacinum	Nu necesită ajustarea dozei și frecvenței de administrare
Gatifloxacină*	Doza de 400 mg de 3 ori pe săptămână
Cycloserinum*	250 mg zilnic, sau 500 mg de 3 ori pe săptămână
Terizidonum*	Recomandări nu sunt elaborate
Protionamida	Nu necesită ajustarea dozei și frecvenței de administrare
Ethionamidum*	Nu necesită ajustarea dozei și frecvenței de administrare
Acidum para-aminosalicylicum	Doza de 4 g, doza maximă de 2 ori pe zi
Bedaquilinum	Nu necesită ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (dozajul nu a fost stabilit în insuficiență)
Linezolidum	Nu necesită ajustarea dozei și frecvenței de administrare
Clofaziminum*	Nu necesită ajustarea dozei și frecvenței de administrare
Amoxicillinum + Acidum clavulanicum	Pentru clearance-ul creatininei de 10-30 ml/min, doza de 1000 mg, de 2 ori pe zi. Pentru clearance-ul creatininei <10 ml/min, doza de 1000 mg o dată pe zi.
Imipenemum + Cilastatinum	Pentru clearance-ul creatininei de 20-40 ml/min, doza de 500 mg, la fiecare 8 ore. Pentru clearance-ul creatininei <20 ml/min, doza de 500 mg, la fiecare 12 ore.
Isoniazidum în doze mari	Recomandări nu sunt elaborate

Anexa 19. Managementul reacțiilor adverse ale preparatelor utilizate în tratamentul TB DR.

Reacția adversă	Medicamentul responsabil	Măsuri de management	Comentarii
Convulsii	Cs, H, FQ, Imp/cIn	Anulați preparatul cauzal până la controlul convulsiilor. Asocierea anticonvulsivantelor, Pyridoxinum în doza zilnică	Tratamentul anticonvulsivant va fi continuat până la încheierea tratamentului antituberculos sau anularea preparatului cauzal. Prezența convulsiilor în anamneză nu prezintă

		maxim admisibilă (200 mg/zi). Evaluarea raportului risc-beneficiu în vederea păstrării preparatului în doză uzuală, micșorată sau anularea lui din schema de tratament. Consultația neurologului.	contraindicație pentru asocierea preparatului cauzal în schema de tratament. Pacienții cu convulsii în anamneză prezintă risc sporit de reapariție a acestora pe parcursul tratamentului antituberculos.
Polineuropatie periferică	Cs, Lzd, H, S, Km, Am, Cm, FQ, Eto/Pro, E	Indicați Pyridoxinum în doză zilnică maxim admisibilă (200 mg/zi). Asocierea vasodilatatoare periferice, AINS, analgezicelor. Antidepresante tricyclice (evitarea în asociere cu Dlm). Evaluarea raportului risc-beneficiu în vederea păstrării preparatului în doză uzuală, micșorată sau anularea lui din schema de tratament. Consultația neurologului.	Unele comorbidități (diabetul zaharat, HIV, alcoolismul) pot determina instalarea neuropatiei periferice, dar acestea nu prezintă contraindicație pentru indicarea preparatelor anti-TB corespunzătoare. Polineuropatia poate fi ireversibilă, dar sunt și cazuri când aceasta nu cedează după anularea preparatelor antituberculoase.
Dereglări auditive, vestibulare	S, Km, Am, Cm, Clr	Se va aprecia gradul hipoacuziei în comparație cu datele anterioare. Evaluarea raportului risc-beneficiu în vederea păstrării preparatului în doză uzuală, micșorată sau anularea lui din schema de tratament. Consultația ORL.	Este necesară efectuarea audiogramelor înainte de inițierea tratamentului anti-TB MDR. Pierderea auzului poate fi ireversibilă.
Manifestări psihotice	Cs, H, FQ, Eto	Anularea preparatului pentru o perioadă scurtă (1-4 săptămâni). Tratamentul antipsihotic. Evaluarea raportului risc-beneficiu în vederea păstrării preparatului în doză uzuală, micșorată sau anularea lui din schema de tratament. Consultația psihiatrului.	Unii bolnavi vor necesita psihoterapie pe toată durata tratamentului anti-TB MDR. Prezența în anamneză a afecțiunilor psihice nu reprezintă o contraindicație pentru asocierea preparatelor nominalizate, dar indică o probabilitate crescută de apariție a manifestărilor

			psihotice pe fondal de tratament antituberculos. Simptomele psihotice, de obicei, sunt reversibile.
Sindrom depresiv	Cs, FQ, H, Eto/ Pro	Consiliere individuală sau de grup. Tratament cu antidepresante. Evaluarea raportului risc-beneficiu în vederea pastrării preparatului în doza uzuală, micșorată sau anularea lui din schema de tratament. Consultația psihiatrului.	Nu trebuie subestimate rolul condițiilor socioeconomice, ele fiind un factor important în dezvoltarea depresiei. Simptomele depresiei pot fi periodice și se pot micșora odată cu tratamentul eficient. Prezența în anamneză a perioadelor de depresie nu reprezintă o contraindicație pentru administrarea preparatelor nominalizate, dar indică o posibilitate crescută de apariție a depresiei pe parcursul tratamentului antituberculos.
Hipotiriodism	Eto/Pro, Ps	Monitorizarea TSH o dată la 2 luni. La necesitate se va asocia Levothyroxinum. Consultația endocrinologului.	Restabilire completă după anularea Ps și Eto. Asocierea Ps și Eto mai frecvent provoacă hipotiriodism decât la administrarea separată a acestora.
Greața și voma	Eto/Pro,Ps, Bdq, H, E, Z, Amx/Clv, Cfz, Lzd, Imp/cln	Aprecierea gradului de deshidratare, nivelul electrolitilor în sange, probelor ficatului, urea, creatinina serica La necesitate se va efectua rehidratarea și corecția electrolitică. Indicarea antiemeticeilor. Evaluarea raportului risc-beneficiu în vederea pastrării preparatului în doza uzuală, micșorată sau anularea lui din schema de tratament.	Greața și voma sunt frecvente în primele săptămâni de tratament, dar se micșorează pe parcurs sau se supun tratamentului simptomatic.
Gastrită și dureri abdominale	Ps, Eto/Pro, Cfz, FQ, H, E, Z	Respectarea regimului dietetic. Asocierea H2- blocante, inhibitori ai pompei	Formele grave de gastrită pot fi însoțite de hematemă și/sau melenă(rar). Antacidele trebuie indicate la ore fixe pentru a evita

		protonice, antacide, spasmolitice. Anularea pentru o perioadă scurtă 1-7 zile a preparatelor antiTB respective. Evaluarea raportului risc-beneficiu în vederea pastrării preparatului în doza uzuală, micșorată sau anularea lui din schema de tratament.	dereglarea absorbției preparatelor antituberculoase (cu 2 ore până sau 3 ore după administrarea preparatelor antituberculoase). Dereglările date sunt reversibile.
Hepatita	Z, H, R, Eto/Pro, Ps, E, FQ	Stoparea tratamentului antituberculos până la dispariția manifestărilor hepatitei. Excluderea altor cauze a hepatitei. Identificați preparatul cu hepatotoxicitate maximă. Reînceperea administrării medicamentelor de la cele cu hepatotoxicitate mai redusă, monitorizând testele funcției hepatice. Evaluarea raportului risc-beneficiu în vederea pastrării preparatului în doza uzuală, micșorată sau anularea lui din schema de tratament.	Grupul de risc sporit pentru reacția adversă dată sunt cei cu istoric de hepatită în anamneză, etilicii. Testarea serologică la hepatita virală A, B, C. Mai frecvent, aceste dereglări sunt reversibile.
Nefrotoxicitate	S, Km, Am, Cm	Evaluarea raportului risc-beneficiu în vederea păstrării preparatului în doză uzuală, micșorată sau anularea lui din schema de tratament. Monitorizarea nivelului creatininei, ureei serice, ratei de filtrare glomerulară. Consultația nefrologului.	Diabetul zaharat, afecțiuni renale în anamneză determină un risc crescut pentru dezvoltarea insuficienței renale. Insuficiența renală poate fi ireversibilă.
Dereglări electrolitice (hipokaliemie și hipomagnezie-mie)	Cm, Km, Am, S	Verificați monitorizarea nivelul K^+. În caz de hipokaliemie verificarea nivelul Mg^{++} și Ca^{++}. Compensarea dereglărilor electrolitice.	Spitalizare în caz de hipokaliemie severă Spironolactona (25mg pe zi) și amiloridul (5-10 mg pe zi) pot reduce pierderile de kaliu și magneziu

		Evaluarea raportului risc-beneficiu în vederea păstrării preparatului în doză uzuală, micșorată sau anularea lui din schema de tratament.	
Neurita nervului optic	E, Eto/Pro, Lzd, Cfz, Rifabutinum*, H, S	Anularea preparatului cauzal. Consultați oftalmologul. Evaluarea raportului risc-beneficiu în vederea păstrării preparatului în doză uzuală, micșorată sau anularea lui din schema de tratament.	De obicei, dereglările sunt reversibile, rar pot fi ireversibile.
Artralгии	Z, Bdq, FQ	Asocierea AINS, fizioprocedurilor local. Testarea probelor reumatice, nivelul acidului uric. Evaluarea raportului risc-beneficiu în vederea păstrării preparatului în doză uzuală, micșorată sau anularea lui din schema de tratament.	Frecvent artralgiile diminuează fără intervenții suplimentare. În timpul administrării Pyrazinamidum poate crește nivelul acidului uric. Alopurinolul nu corectează această deviere.
Reactii alergice	Toate medicamentele	In caz de prurit cutan fără erupții cutanate: - tratament simptomatic cu antihistaminice și unguente hidratante; - monitorizare activă a bolnavului. In cazul erupțiilor cutanate alergice sau altor manifestări mai grave: - se va stopa administrarea preparatelor antituberculoase; - tratament desensibilizant; - enteroserbenti. La dispariția simptomelor alergice se va reîncepe tratamentul antituberculos cu introducerea treptată a preparatelor (de la cel mai inofensiv), cu creșterea treptată a dozelor. Evaluarea raportului risc-beneficiu în vederea păstrării preparatului în doză uzuală,	

		micșorată sau anularea lui din schema de tratament. Consultația alergologului.	
Preungirea intervalului QTc	Bdq, FQs, Clr, Cfz, Dlm	Monitorizarea ECG. Monitorizarea electroliților serici. La pacienții cu IR se vor ajusta dozele preparatelor în dependență de clirensul creatinei. Evaluarea raportului risc-beneficiu în vederea păstrării preparatului în doză uzuală, micșorată sau anularea lui din schema de tratament.	Intervalul QTc este prelungit în hipercalcemie, hiperpotasemie și mai scurtat în hipocalcemie. Unele medicamente antiaritmice modifică durata intervalului QTc.
Efect mielosupresiv	Lzd	Stoparea medicamentului. Evaluarea raportului risc-beneficiu în vederea păstrării preparatului în doză uzuală, micșorată (300 mg) sau anularea lui din schema de tratament. În anemie severă - transfuzie de sânge.	Modificări în hemoleicogramă (leucopenie, trombocitopenie, anemie, coagulopatii, eozinofilie).
Alopecia	H, Eto/Pto	Încurajați pacientul să tolereze acest efect secundar.	Poate avea loc căderea părului sau subțierea acestuia Acest efect este reversibil.
Ginecomastia	Eto/Pto	Încurajați pacientul să tolereze acest efect secundar.	Acest efect este reversibil.
Dureri musculare	Lzd	Stoaparea temporară a administrării preparatului.	Monitorizarea nivelului acidului lactic în sânge.
Gust metalic	Eto/Pto, Clr, FQ	Încurajați pacientul să tolereze acest efect secundar.	Acest efect este reversibil.
Notă. Medicamentele notate cu caractere mai evidențiat (bold) se asociază într-o măsură mai mare cu reacția adversă respectivă.			

Anexa 20. Comitetul de Management al TB DR.

Pentru a preveni utilizarea nerațională a medicamentelor (ce poate condiționa extinderea spectrului de rezistență) și elaborarea incorectă a regimurilor de tratament, toate cazurile de TB MDR/XDR vor fi discutate de către Comitetul de Management al TB DR. Ftiziopneumologul curant al pacientului va prezenta cazul la comitet pentru includerea în tratament, corecția schemei în funcție de toleranța și rezultatele TSM, evaluare. Obiectivele Comitetului de Management al TB DR sunt:

- De a lua decizia înrolării pacientului în tratament și de a selecta locul tratamentului pentru fiecare caz în parte.
- Să selecteze regimul și durata tratamentului.
- Să evalueze rezultatele intermediare (la fiecare 3 luni) și finale ale tratamentului.
- Să-solucioneze problemele apărute în managementul pacienților TB MDR/XDR.

Criterii de includere în tratamentul MDR:

- Pacienții cu TB MDR confirmata, inclusiv prin metode molecular genetice.
- Pacienți cu TB din grupul de risc sporit pentru TB MDR.
- Acordul **semnat al pacientului** pentru administrarea tratamentului antituberculos cu preparate de linia a II-a.
- Asigurarea tratamentului direct observat pe durata întregului tratament (de către un cadru medical sau o persoană instruită).

Criterii de neincluere:

- Pacienții care refuză tratamentul TB MDR.
- Stadii terminale ale bolilor concomitente cu speranța de viață mai mică decât durata tratamentului.
- Epuizarea rezervelor farmacoterapeutice (rezistența totală la preparatele de linia a II-a)
- Alte situații particulare care împiedică administrarea sub directă observație a tratamentului pe toată durata acestuia.
- Prezența contraindicațiilor pentru tratamentul cu preparatele de linia a II-a.

Notă. Documentația aferentă pentru evaluarea cazului: Formularul 027/e; Ro arhiva; Fișa de tratament a bolnavului de tuberculoză (TB 01), Chestionarul; Fișa de declarare a reacțiilor adverse (pentru situația respectivă); rezultatele bacteriologice și de laborator.

Anexa 21. Rezistență încrucișată între medicamentele antituberculoase.

Medicamentele	Rezistența încrucișată
Rifampicinum*	Rifampicinum* și Rifabutinum* au un nivel ridicat de rezistență încrucișată
Isoniazidum	Ethionamidum*/Protionamida* pot avea o rezistență încrucișată cu Isoniazidum, dacă mutația inhA este prezentă
Aminoglicozidele și polipeptidele	Amikacinum și Kanamycinum* au rezistență încrucișată foarte înaltă. Kanamycinum*/Amikacinum și Capreomycinum* au rezistență încrucișată moderată, care este asociată cu mutația rrs (implicațiile clinice nu sunt clare). Streptomycinum* are rezistență încrucișată redusă cu Kanamycinum*/Amikacinum și Capreomycinum*.
Fluorochinolonele	Fluorochinolonele au rezistență încrucișată variabilă între ele. Datele in vitro sugerează că fluorochinolone de generație mai veche (Levofloxacinum, Gatifloxacin*, Moxifloxacinum) rămân eficiente atunci când fluorochinolone de generație mai nouă (Ofloxacin*) demonstrează rezistență, cu toate că semnificația clinică a acestei constatări nu este cunoscută.

	Levofloxacinum este enantiomerul biologic activ al Ofloxacinei; prin urmare mutațiile care reduc sensibilitatea la Ofloxacina vor reduce sensibilitatea la Levofloxacinum. Când Levofloxacinum (un fluorochinolon de generația a treia) demonstrează rezistență, nu se știe dacă chinolonele de generația a patra (Moxifloxacinum și Gatifloxacina*) rămân eficace, precum și utilizarea Moxifloxacinum lor în astfel de cazuri nu este standardizată. Nu se cunoaște dacă rezistența încrucișată este completă între fluorochinolonele de generația a patra (de exemplu, între Moxifloxacinum și Gatifloxacina*).
Tioamidele	Ethionamidum* și Protionamida* au rezistență încrucișată 100%
Thioacetazona	Rezistența încrucișată la Isoniazidum, Ethionamidum*/Protionamidă* și PAS a fost raportată, dar, în general, este considerată joasă
Notă. Ofloxacinum este considerată a fi un fluorochinolon de generația a doua, Levofloxacinum de generația a treia, Moxifloxacinum și Gatifloxacina* sunt considerate fluorochinolone de generația a patra.	

Anexa 22. Penetrarea medicamentelor antituberculoase în lichidul cefalorahidian.

Medicamente	Penetrarea medicamentelor antituberculoase în lichidul cefalorahidian
Amikacinum	Penetrare insuficientă, cu excepția inflamației meningeale
Bedaquilinum	Date nu sunt; cercetările sunt în derulare
Clofaziminum*	Date limitate
Cycloserinum*	Nivelul în lichidul cefalorahidian corespunde nivelului din serul sanguin
Delamanidum*	Datele sunt limitate pentru oameni, dar o bună penetrare în lichidul cefalorahidian la șoareci: cercetările continuă
Ethambutolum	Pătrundere insuficientă
Ethionamidum* (protionamida)	Nivelul în lichidul cefalorahidian corespunde nivelului în serul din sânge, dar în cazul copiilor este necesară o doză mai mare (20 mg / kg)
Isoniazidum	20% din concentrația din serul sanguin, cu excepția inflamației meningeale
Linezolidum	Studiile efectuate pe animale au arătat că nivelul în lichidul cefalorahidian a fost de 30% din nivelul serului sanguin: este utilizat pe scară largă la persoanele cu rezultate excelente
Levofloxacinum	65% din concentrația serică
Meropenemum	Excelentă
Moxifloxacinum	O bună penetrare la animale

PAS	Penetrare insuficientă, cu excepția inflamației meningeale
Pyrazinamidum	Nivelul lichidului cefalorahidian corespunde nivelului din serul sanguin

*Produse medicamentoase nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor, dar recomandate de Ghidurile internaționale bazate pe dovezi.

Anexa 23. Teste IGRA (Interferon gamma releasing assay).

Aceste teste măsoară eliberarea interferonului- γ (IFN- γ) și sunt **utilizate pentru diagnosticul infecției tuberculoase latente**. Ele au ca principiu faptul că celulele T sensibilizate anterior la antigene bacilare produc niveluri înalte de INF- γ când are loc o nouă expunere la antigenelor micobacteriene.

Există 2 teste IGRA (Interferon gamma releasing assay) disponibile în lume:

- QuantiFERON-TB TB Gold (Cellestis);
- T-SPOT.TB (Oxford Immunotec).

Notă. Testele IGRA nu se aplică în RM la momentul elaborării PCN Tuberculoza la copil.

Caracteristicile testului „QuantiFERON-TB Gold”

- Este un test de laborator efectuat din sânge, utilizând antigenelor specifice CFP-10, ESAT-6 și TB 7.7, care sunt prezente numai la *M.tuberculosis*.
- Are înaltă specificitate (peste 99%) și sensibilitate (95%), fiind eliminate astfel reacțiile fals- pozitive, întâlnite la testul Mantoux.
- Acest test folosește Ag specifice pentru a stimula limfocitele T din sângele pacientului.
- Dacă a existat o expunere anterioară la *M. tuberculosis*, limfocitele T vor produce γ -interferon (INF-gamma).

Determinarea cantitativă a γ -interferonului eliberat se face printr-o metodă imunoenzimatică înalt sensibilă (ELISA). Oferă rezultate rapid – maxim 24 de ore. Rezultat pozitiv - cantitatea de γ -interferon eliberată ≥ 0.35 UI/mL. Un rezultat pozitiv indică o infecție cu *M. tuberculosis*. Pot apărea rezultate fals-pozitive în cazul prezenței de micobacterii non-tuberculoase (*M. kansasii*, *M.szulgai* și *M.marinum*).

- O metodă de detectare a infecției cu *M. tuberculosis*, care este într-adevăr capabilă să surmonteze problema vaccinării BCG* și a infecțiilor micobacteriene netuberculoase. Se exclude și efectul de „booster” (de sensibilizare și accentuare a reacției) la repetarea testului, care poate să apară în cazul testului la Tuberculinum*.
- Rezultatele la „QuantiFERON-TB Gold” sunt mult mai obiective, fără să intervină erori în citire și interpretare.

Notă. În majoritatea cazurilor, diferențierea dintre o infecție tuberculoasă latentă și una activă nu este posibilă cu acest test. În cazul suspiciunii clinice de tuberculoză activă rămân valabile toate metodele de diagnostic microbiologic (microscopie, cultură) și de biologie moleculară. Fiecare rezultat trebuie interpretat în contextul clinic și epidemiologic al pacientului.

Conform recomandărilor OMS, testele IGRA nu trebuie să înlocuiască testul cutanat la Tuberculinum* în țările cu venituri mici și medii pentru diagnosticul infecției tuberculoase latente la copii.

Anexa 24. Indicații și contraindicații pentru îndreptarea copiilor și adolescenților în centrele de reabilitare.

- Centrul de reabilitare „Cornești” - copii cu vârsta de 3-10 ani;
- Centrul de reabilitare pentru copii și adolescenți „Târnova” - copii de la 3 până la 16 ani.

Indicații:

- Copiii din focare de tuberculoză pentru profilaxia medicamentoasă cu Isoniazidum.
- Copiii cu reacție hiperergică la Tuberculinum* sau creșterea sensibilității tuberculinice cu 6 mm și mai mult (papula), comparativ cu testarea precedentă, pentru tratament de recuperare.
- Copiii cu tuberculoză în faza de continuare a tratamentului.
- Copiii care au suportat meningită tuberculoasă.

Contraindicații pentru îndreptarea copiilor în centre de reabilitare:

- Tuberculoză pulmonară evolutivă (distrucție, BAAR/MBT +).
- Pleurezii, supurații pulmonare sau pleurale concomitente (abcese, bronșiectazii etc.), care necesită tratament staționar și îngrijire specială.
- Comorbidități severe în faza de decomensare sau remisie incompletă, ce necesită tratament sub supravegherea specialistului și îngrijiri speciale (diabet zaharat, patologie cardiovasculară, gastrită/ulcer gastric, pielonefrită, anemie, leucemie, tumori, epilepsie, psihoneuroze etc.)

Completarea școlilor din centrele de reabilitare pentru copii:

- Centrul de reabilitare „Cornești”: clasele I-IV cu predare în limba română și rusă.
- Centrul de reabilitare „Târnova”: clasele I-IX cu predare în limba română și rusă.

Spitalizarea copiilor (până la 18 ani) - Spitalul Clinic Municipal de Ftiziopneumologie, mun. Chișinău.

Anexa 25. Fișa standardizată de audit medical bazat pe criterii pentru PCN „Tuberculoza la copil”.

Denumirea IMSP evaluată prin audit						
Data auditului						
Persoana responsabilă de completarea fișei (nume, prenume, telefon de contact)						
Datele medicului curant (nume, prenume, telefon de contact)						
Numărul fișei medicale						
Ziua, luna, anul de naștere a pacientei/lui (ZZ-LL-AAAA)						
Sexul pacientei/ lui					Masculin ☐	Feminin ☐
Mediul de reședință a pacientei/lui					Urban ☐	Rural ☐
1.	Depistare si profilaxie	Da	Nu	N/A	Modul de verificare	Comentariul auditorului
1.1	Depistare activa in grupul de risc si cel cu vigilenta sporita pentru TB					
	A fost efectuată culegerea anamnesticalui?				Examinarea fișei medicale	
	S-a evaluat tabloul clinic?				Examinarea fișei medicale	
	S-a efectuat Rx OCT digitala sau convențională?				Examinarea fișei medicale, TB03	
	S-a efectuat testul tuberculinic ?				Examinarea fișei medicale	
1.2	Depistare pasiva la adresare cu simptome sugestive pentru TB					
	A fost efectuată culegerea anamnesticalui și evaluarea factorilor de risc?				Examinarea fișei medicale	
	S-a evaluat clinic?				Examinarea fișei medicale	
	S-au colectat doua probe de spută la BAAR, inclusiv una matinala?				Examinarea TB-05, TB04, TB03, SIME TB	
	S-a efectuat Rx OCT digitală sau convențională?				Examinarea fișei medicale	
	In caz de BAAR neg, s-a administrat tratament antibacterian nespecific 7-10 zile?				Examinarea fișei medicale	

	S-a evaluat bolnavul postratament antibacterian?				Examinarea fișei medicale, TB03, SIME TB	
	S-au colectat doua probe de spută la BAAR, inclusiv una matinala?				Examinarea TB-05, TB04, TB03, SIME TB	
	S-a efectuat Rx OCT digitala sau convențională?				Examinarea fișei medicale	
	S-a indicat CT pentru diagnostic diferențial? (la necesitate)				Examinarea fișei medicale	
1.3	Profilaxia specifica					
	S-a efectuat BCG*?				Examinarea fișei medicale	
	S-a efectuat tratament preventiv cu Isoniazidum la copii din contact cu bolnavi TB?				Examinarea fișei de tratament TB01	
	S-a efectuat tratament preventiv cu Isoniazidum la copii HIVinfectați?				Examinarea fișei de tratament, TB01	
1.4	Profilaxia nespecifică					
	S-a efectuat școlarizarea pacientului privitor la masurile de control a infecției?				Examinarea fișei medicale	
2.	Diagnostic	Da	Nu	N/A	Modul de verificare	Comentariul auditorului
2.1	Microbiologic conform algoritmului					
	S-au colectat doua probe la BAAR, inclusiv una matinala?				Examinarea TB-05, TB04, TB03, SIME TB	
	S-a investigat prin Xpert MTB/RIF?				Examinarea TB-05, TB04, TB03, SIME TB	
	S-a investigat prin BACTEC cu TSM?				Examinarea TB-06, TB04, TB03, SIME TB	
	S-a investigat prin LJ cu TSM?				Examinarea TB-06, TB04, TB03, SIME TB	
2.2	Examen radiologic					

	S-a efectuat Rx OCT digitala sau convențională?				Examinarea fișei medicale	
2.3	S-a efectuat testul HIV?				Examinarea fișei medicale, TB03, SIME TB	
	La rezultat pozitiv, s-a investigat pentru CD4?				Rezultatul investigației	
	S-a indicat Co-trimoxazol?				Examinarea fișei medicale	
	La rezultat pozitiv, a fost consultat de către infecționist?				Examinarea fișei medicale	
	A fost indicat TARV?				Examinarea fișei medicale, TB03, SIME TB	
2.4	S-au efectuat investigații paraclinice și de laborator?				Examinarea fișei medicale	
2.5	S-a efectuat consultația altor specialiști? (după necesitate)				Examinarea fișei medicale	
2.6	Diagnosticul de TB formulat conform PCN				Examinarea fișei medicale	
2.7	Patologiile asociate reflectate în diagnostic				Examinarea fișei medicale, SIME TB	
3.	Tratament	Da	Nu	N/A	Modul de verificare	Comentariul auditorului
	A fost discutat cu pacientul sau reprezentantul legal al acestuia și semnat consimțământul informat privind efectuarea tratamentului antituberculos?				Examinarea fișei medicale	
	A fost inițiat tratamentul?				Examinarea TB-01, TB03, SIME TB	
	Au fost respectate principiile de tratament standardizat conform definiției de caz și TSM?				Examinarea TB-01, SIME TB	

	Respectarea schemei de tratament.				Examinarea fișei medicale, TB-01, SIME TB	
	Respectarea duratei tratamentului.				Examinarea fișei medicale, TB-01, SIME TB	
	Respectarea dozelor de medicamente conform masei corporale a pacientului.				Examinarea fișei medicale, TB-01, SIME TB	
	Respectarea criteriilor de spitalizare				Examinarea F-027e	
	Respectarea criteriilor de externare				Examinarea F-027e	
	In TB sensibilă s-au indicat preparate combinate?				Examinarea TB-01, SIME TB	
	Modificarea schemei de tratament s-a efectuat în baza de TSM ?				Examinarea fișei medicale, TB-01, SIME TB	
	Modificarea schemei de tratament s-a efectuat din cauza reacțiilor adverse/intoleranței?				Examinarea fișei medicale, TB-01, SIME TB	
	A fost cazul prezentat la Comitetul de Management TB DR? (pentru cazurile DR)				Examinarea fișei medicale, SIME TB	
	Se monitorizează reacțiile adverse?				Examinarea fișei medicale	
	Reacțiile adverse înregistrate				Examinarea fișei medicale, SIME TB, Declararea RA către Agenția medicamentului	
	S-a indicat tratament de corecție?				Examinarea fișei medicale	

	Se efectuează monitorizarea tratamentului?				Examinarea fișei medicale, SIME TB, TB03	
	Monitorizarea clinică (cu respectarea perioadelor pentru examinare conform PCN)?				Examinarea fișei medicale	
	Monitorizarea microbiologică (cu respectarea perioadelor pentru examinare conform PCN)?				Examinarea fișei TB-05, SIME TB, TB03	
	Monitorizarea radiologică (cu respectarea perioadelor pentru examinare conform PCN)?				Examinarea fișei medicale, SIME TB, TB03	
	Monitorizarea prin examen paraclinic (conform recomandărilor PCN)?				Examinarea fișei medicale	
	Interpretarea rezultatelor analizelor și întreprinderea măsurilor în caz de devieri de la norma				Examinarea fișei medicale	
	Prezentarea periodică a pacienților la Comitetul de Management (conform recomandărilor)				Prezența deciziilor Comitetului de Management, SIME TB	
	Executarea recomandărilor Comitetului de Management				Examinarea fișei medicale, SIME TB	
	Evaluarea rezultatelor de tratament a pacienților conform criteriilor				Examinarea fișei medicale, SIME TB	

	Rezultatul tratamentului	1 = vindecat 2 = tratam încheiat 3 = eșec 41 = PS plecat temporar din RM 42 = PS plecat definitiv din RM 43 = PS /altele 51 = deces TB 52 = deces alt motiv 7 = neevaluat 81 = continuă tratamentul schemă individuală 82 = continuă tratamentul cu preparate de linia 2 83 = continuă tratamentul cu preparate de linia 1			Examinarea fișei medicale, SIME TB	
4.	Aderenta la tratament	Da	Nu	N/A	Modul de verificare	Comentariul auditorului
	Consilierea pacientului/ei documentată				Examinarea fișei medicale	
	Este tratamentul administrat DOT?				Examinarea fișei medicale, TB01, SIME TB	
	Beneficiază de suport motivațional?				Examinarea fișei medicale, SIME TB	

	Suport CNAM				Examinarea fișei medicale, SIME TB	
	Suport FG				Examinarea fișei medicale, SIME TB	
	Suport APL				Examinarea fișei medicale	
	Alte (specificați)				Examinarea fișei medicale	
5.	Examinarea contingentului	Da	Nu	N/A	Modul de verificare	Comentariul auditorului
5.1	În cazul pacientului pierdut din supraveghere, s-a întreprins măsuri pentru a readuce pacientul în tratament?				Examinarea fișei medicale	
5.2	În cazul pacientului cu eșec s-a analizat cauza eșecului?				Examinarea fișei medicale	
5.3	În cazul pacientului cu eșec s-au întreprins măsuri în corecția tratamentului?				Examinarea fișei medicale	
6.	Informația referitor la cazul TB coincide cu informația înregistrată suport hârtie.format electronic?				Examinarea fișei medicale, TB01, Registru TB03, SIME TB	
Rezultatele au fost comunicate Medicul curant:						

Anexa 26. Sumarul recomandărilor din Protocol clinic național „Tuberculoza la copil”.

- De la toți pacienții cu simptome clinice caracteristice tuberculozei se vor recolta cel puțin 2 probe de spută pentru examinare microbiologică cu scop de diagnostic [7, 22, 48, 50].
- Prin metoda microscopică se vor examina ambele probe, prin Xpert MTB/RIF doar una, preferabil cea matinală [7, 22, 48, 50].
- Utilizarea Xpert MTB/RIF și Xpert Ultra pentru diagnosticarea tuberculozei și detectarea rezistenței la Rifampicinum* la copii din spută, masele fecale, specimene nasofaringice și gastrice [48].
- Utilizarea Xpert MTB/RIF și Xpert Ultra pentru diagnosticarea TB și detectarea rezistenței la Rifampicinum* la adulți cu TB extrapulmonară [48].
- Pentru confirmarea etiologică a cazului de tuberculoză, toți pacienții cazuri noi și recidive, înainte de inițierea tratamentului specific, vor colecta probe pentru izolarea *M.tuberculosis* pe medii de cultură (LJ, MGIT) conform algoritmului. Probele vor fi transportate către Laboratoarele de Referință din zona de deservire [7].
- În cazul unui rezultat Xpert pozitiv, RIF=REZ (rezistent la Rifampicinum*)– se va stabili diagnosticul de TB MDR. În cazurile când rezultatul Xpert pozitiv, RIF=REZ necesită argumente suplimentare pentru a stabili TB MDR, se va efectua metoda culturală (MGIT) și moleculară (MTBDRplus) din spută, pentru a confirma rezistența la Isoniazidum [7].
- Toate cazurile confirmate prin Xpert TB MDR se vor examina ulterior prin metoda MGIT și MTBDRsl cu testarea sensibilității la preparatele antituberculoase de linia 2 [7].
- Pentru pacienții cu risc sporit de îmbolnăvire TB MDR, dar cu rezultatele Xpert pozitiv, RIF=Sensibil – se vor testa adăugător prin metoda moleculară Hain (MTBDRplus) și/sau MGIT pentru testarea rezistenței către Isoniazidum (preferabil din aceeași proba) [7].
- Pentru pacienții simptomatici cu rezultate negative la ambele metode, care sunt cu risc sporit de îmbolnăvire TB MDR și la care simptomele clinice și/sau radiologice persistă, se va utiliza metoda culturală (MGIT) [7].
- Pacienții care sunt în imposibilitate de a expectora sputa se va examina suc gastric pentru identificarea *M. tuberculosis* [7].
- Examinarea clinică a persoanelor care au contactat cu pacienții TB: istoricul complet al persoanei; examenul clinic; examenul radiologic OCT; persoanele identificate cu simptome sugestive pentru TB sunt supuse examinărilor microbiologice (microscopia sputei la BAAR, Xpert MTB/RIF, cultura) [34].
- Atunci când cazul index este o persoană care trăiește cu HIV, este recomandată testarea la HIV a tuturor contactărilor intradomiciliari sau apropiați [34].
- Contacti care au simptome sugestive pentru TB activă trebuie să fie consiliați și testați la HIV, ca parte a evaluării lor clinice [34].
- Adulții și adolescenții care trăiesc cu HIV, cu rezultatele testului tuberculinic necunoscut sau pozitiv și care puțin probabil să aibă tuberculoză activă trebuie să primească tratamentul preventiv ca parte a unui pachet cuprinzător de îngrijire HIV. Tratamentul trebuie acordat acestor persoane indiferent de gradul lor de imunodeficiență, inclusiv celor care urmează TARV și celor tratați anterior cu preparatele antituberculoase, precum și femeilor însărcinate [32].
- Tratamentul preventiv se poate administra copiilor cu vârsta ≥ 5 ani, adolescenților și adulților, care au contacte intradomiciliare cu persoanele cu tuberculoză pulmonară confirmată bacteriologic, la care sa constatat că nu au TB activă printr-o evaluare clinică adecvată sau în conformitate cu ghidurile naționale [30].
- Pacienții care inițiază tratament anti-TNF, pacienții care primesc dializă, pacienții care se pregătesc pentru transplant hematologic sau de organ și pacienții cu silicoză trebuie să fie sistematic testați și tratați pentru infecția tuberculoasă latentă [30].

- Adulții și adolescenții care trăiesc cu HIV trebuie examinați la TB conform unui algoritm clinic. Cei care nu raportează nici un simptom (tuse, febră, pierdere în greutate sau transpirații nocturne) puțin probabil să aibă TB activă și trebuie să beneficieze de tratament preventiv, indiferent de statul lor de TARV [30].
- Radiografia toracică poate fi oferită persoanelor care trăiesc cu HIV și primesc TARV, iar tratamentul preventiv trebuie acordat celor fără schimbări pe clișeu radiologic [30]. A
- Adolescenții care trăiesc cu HIV care sunt examinați la tuberculoză conform unui algoritm clinic și care raportează oricare dintre simptomele actuale - tuse, febră, pierdere ponderală sau transpirație nocturnă pot avea TB activă și trebuie evaluați pentru TB și alte boli care provoacă astfel de simptome [30].
- Pentru testarea ITBL se va utiliza de bază testul cutanat cu Tuberculinum*, la necesitate testul de eliberare a interferon-gamma (Interferon gamma releasing assay-IGRA) [30].
- Testarea la ITBL prin testul tuberculinic sau IGRA nu sunt definitive pentru inițierea tratamentului preventiv la persoanele care trăiesc cu HIV sau în contactele intradomiciliare cu copii cu vârsta mai mică de 5 ani [30].
- Monoterapia cu Isoniazidum timp de 6-9 luni este recomandată pentru tratamentul ITBL atât la adulți, cât și la copii [8, 30].
- Rifampicinum* și Isoniazidum zilnic timp de 3 luni pot fi oferite ca o alternativă la 6 luni de monoterapie cu Isoniazidum ca tratament preventiv la copii [8, 30].
- Tratamentul preventiv cu Isoniazidum trebuie să fie administrat la adolescenții care trăiesc cu HIV indiferent de gradul de imunosupresie, istoricul tratamentului antituberculos anterior și sarcină (recomandare condiționată, dovezi de calitate scăzută) [22].
- Contactele cu risc înalt al pacienților cu tuberculoză multidrogrezistentă, bazat pe evaluarea individualizată a riscului și o justificare clinică solidă [30].
- Trierea persoanelor cu semne și simptome TB, sau cu boală TB, este recomandată pentru a reduce transmiterea de *M. tuberculosis* către lucrătorii medicali (inclusiv lucrătorii din domeniul sănătății comunitare), persoanele care vizitează unitățile medicale sau alte persoane în zone cu un risc ridicat de transmisie [44].
- Se recomandă separarea / izolarea respiratorie a persoanelor cu tuberculoză infecțioasă presupusă sau demonstrată pentru a reduce transmiterea de *M. tuberculosis* către lucrătorii medicali sau alte persoane care vizitează unitățile medicale [44].
- Se recomandă inițierea rapidă a tratamentului eficient al tuberculozei la persoanele cu boală TB, pentru a reduce transmiterea *M. tuberculosis* către lucrătorii medicali, persoanele care frecventează unitățile medicale sau alte persoane în zone cu un risc ridicat de transmitere [44].
- Igiena respiratorie (inclusiv eticheta tusei) la persoanele cu TB prezumată sau confirmată este recomandată pentru a reduce transmiterea de *M. tuberculosis* către lucrătorii medicali, persoanele care frecventează unitățile medicale sau alte persoane în zone cu risc ridicat de transmitere [44].
- Sistemele de lămpi ultraviolete germicide (GUV) sunt recomandate pentru a reduce transmisia de *M. tuberculosis* către lucrătorii medicali, persoanele care frecventează unitățile medicale sau alte persoane în zone cu risc ridicat de transmitere [44].
- Sistemele de ventilație (inclusiv modul natural, mixt, ventilație mecanică și aer recirculat prin filtre de aer cu particule de înaltă eficiență [HEPA]) sunt recomandate pentru a reduce transmisia de *M. tuberculosis* către lucrătorii medicali, persoanele care frecventează unitățile medicale sau alte persoane din zone cu un risc ridicat de transmisie [44].
- În cadrul unui program de protecție respiratorie, se recomandă respiratoare cu particule pentru a reduce transmisia de *M. tuberculosis* către lucrătorii medicali, persoanele care frecventează unitățile medicale sau alte persoane în zone cu risc ridicat de transmitere [44].

- La pacienți noi cu tuberculoză pulmonară tratați cu regimul care conține Rifampicinum* pe tot parcursul tratamentului, dacă se găsește un frotiu de spută pozitiv la finalizarea fazei intensive, prelungirea fazei intensive nu este recomandată [3, 41].
- La populațiile cu niveluri ridicate de rezistență la Isoniazidum cunoscută sau suspectată, pacienții Caz nou pot primi HRE în faza de continuare ca alternativă acceptabilă la HR [22].
- La pacienții cu tuberculoză confirmată, sensibilă la Rifampicinum* și rezistentă la Isoniazidum, se recomandă tratamentul cu Rifampicinum*, Ethambutolum, Pyrazinamidum și Levofloxacinum pentru o durată de 6 luni [22].
- La pacienții cu tuberculoză confirmată, sensibilă la Rifampicinum* și rezistentă la Isoniazidum, nu se recomandă adăugarea Streptomycinum* sau a altor agenți injectabili la regimul de tratament [22].
- La pacienții cu TB MDR/RR care nu au fost tratați anterior mai mult de o lună cu medicamente de linia a doua utilizate în regimul scurt TB MDR sau la care a fost exclusă rezistența la fluorochinolone și agenți injectabili de linia a doua, un regim scurt TB MDR de 9-12 luni poate fi utilizat în locul regimurilor lungi [22, 49].
- Dacă regimul nu poate fi compus doar cu agenți din grupele A și B, agenții ai Grupului C sunt adăugați pentru a-l completa [22].
- La pacienții cu regimuri lungi în tratamentul TB MDR/RR, se recomandă o durată totală de tratament de 18-20 de luni; durata poate fi modificată în funcție de răspunsul pacientului la terapie (recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările de efect) [22].
- La pacienții cu regimuri lungi în tratamentul TB MDR/RR, se recomandă o durată de tratament de 15-17 luni după conversia culturii; durata poate fi modificată în funcție de răspunsul pacientului la terapie (recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările de efect) [22].
- La pacienții cu regimuri lungi în tratamentul TB MDR/RR, care conțin Amikacinum sau Streptomycinum*, se recomandă o fază intensivă de 6–7 luni, durata poate fi modificată în funcție de răspunsul pacientului la terapie (recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările de efect) [22].
- Durata tratamentului pentru copii depinde de localizarea procesului și de severitatea bolii: copiii cu forme limitate și necomplicate sunt tratați timp de 9 - 12 luni; copiii cu forme severe trebuie tratați timp de 12 - 18 luni, în funcție de modificările clinice, bolile asociate, profilurile de rezistență și ameliorarea clinică [8].
- Terapia antiretrovirală este recomandată tuturor pacienților cu HIV și TB DR care necesită medicamente antituberculoase de linia a doua, indiferent de numărul de celule CD4, cât mai devreme (în primele 8 săptămâni) după inițierea tratamentului antituberculos [22].
- Adolescenții care trăiesc cu HIV și care puțin probabil să aibă tuberculoză activă trebuie să primească tratamentul preventiv ca parte a unui pachet cuprinzător de îngrijire HIV. Tratamentul trebuie acordat acestor persoane indiferent de gradul de imunosupresie, indiferent de gradul lor de imunodeficiență, inclusiv celor care urmează TARV și celor tratați anterior cu preparatele antituberculoase, precum și femeilor însărcinate [12, 30].
- Rifampicinum* și Isoniazidum zilnic timp de 3 luni pot fi oferite ca o alternativă la 6 luni de monoterapie cu Isoniazidum ca tratament preventiv atât pentru adulți [12, 30].
- Tratamentul preventiv cu Isoniazidum la adulții și adolescenții care trăiesc cu HIV trebuie să fie administrat indiferent de gradul de imunosupresie, istoricul tratamentului antituberculos anterior și sarcina [30].
- Meningită tuberculoasă (toate stadiile) - terapie inițială cu corticosteroizi (Dexametazona sau Prednisolonum), pe o perioadă de 6-8 săptămâni [22].
- Pericardită tuberculoasă - terapie inițială cu corticosteroizi adjuvanți (recomandare condiționată, certitudine foarte mică a dovezilor) [22].

- Educația și consilierea în domeniul sănătății privind boala și aderența la tratament trebuie furnizate pacienților care urmează tratament TB [22, 41].
- Un pachet de intervenții pentru aderență la tratament poate fi oferit pacienților care urmează tratament TB, împreună cu selectarea unei opțiuni adecvate de administrare a tratamentului [22, 41].
- Urmărirea (tragers) sau monitorizarea digitală a medicamentelor [22, 41].
- Suport material pentru pacient (recomandare condiționată, certitudine moderată a dovezilor) [22, 41].
- Suport psihologic pentru pacient (recomandare condiționată, certitudine scăzută a dovezilor) [22, 41].
- Educația personalului (recomandare condiționată, certitudine scăzută a dovezilor) [22, 41].
- Pacienții care urmează tratamentul de tuberculoză pot beneficia de următoarele opțiuni de tratament: se recomandă tratamentul direct observat (DOT) în comunitate sau la domiciliu în raport cu DOT în instituțiile medicale sau cu tratament nesupravegheat [37]; DOT administrat de furnizori instruiți sau de asistenți medicali este recomandat în raport cu DOT administrat de membrii familiei sau tratament nesupravegheat [37]; tratamentul video observat (VOT) poate înlocui DOT atunci când tehnologia de comunicare video este disponibilă și poate fi organizată și operată în mod corespunzător de furnizorii de servicii medicale și de pacienți [22, 41].
- Pacienții cu TB MDR trebuie tratați utilizând în principal îngrijiri ambulatorii, mai degrabă decât modele de îngrijiri bazate pe spitalizare [22, 41].
- Un model descentralizat de îngrijire este recomandat față de un model centralizat pentru pacienții cu TB MDR aflați în tratament [22, 41].

Anexa 27. Ghidul informativ adresat părinților „Ce trebuie să știți despre boala denumită Tuberculoză?”.

Ce este tuberculoza?

Tuberculoza este o boală infecțioasă, fiind cunoscută încă din vechime sub denumirea de **oftică** sau **ftizie**. Denumirea i-a fost schimbată în tuberculoză din momentul în care a fost asociată cu noduli mici sau tuberculoame.

Numărul de decese cauzate de tuberculoză este mai mare decât cel provocat de orice altă boală infecțioasă. Se estimează că o treime din populația planetei este infectată cu bacilul tuberculozei, aproximativ 8,4 milioane de persoane se îmbolnăvesc anual. În fiecare an, pe glob, din cauza acestei patologii decedează 3-4 mln. de persoane, 500 000 dintre acestia fiind copii.

Netratat, un bolnav de tuberculoză poate molipsi anual 10-15 persoane (în special, membrii familiei). Sistemul imunitar poate fi capabil să controleze înmulțirea bacteriilor. În cazul în care acesta nu mai poate controla bacilii, aceștia se înmulțesc și, astfel, apare boala.

Pînă la inițierea tratamentului, persoana bolnavă elimină
o cantitate mare de bacili



REȚINEȚI! O persoană infectată cu TB nu este neapărat bolnavă.

Ce provoacă tuberculoza?

Tuberculoza este o boală contagioasă, produsă de un microb numit **bacilul Koch**, după numele savantului care l-a descoperit. Acești microbi își găsesc cele mai prielnice condiții de viață în plămâni, unde se înmulțesc mai ușor, dar boala poate să apară și la alte organe: rinichi, creier, oase, articulații și chiar ochi.

Deși tuberculoza este considerată o boală a sărăciei, oricine poate contacta bacilul Koch și poate face tuberculoză. Cel mai frecvent fac tuberculoză persoanele tinere. Copiii sub 3 ani și vârstnicii sunt cei mai expuși riscului de îmbolnăvire, deși oricine poate să fie afectat. Persoanele al căror sistem imunitar este slăbit, de exemplu cei cu HIV/SIDA, contactează mult mai ușor boala.

În ultimul timp a sporit preocuparea legată de TB, deoarece microorganismul a dezvoltat rezistență la medicamente.

Cum se transmite tuberculoza?

Tuberculoza se transmite prin aer. Un bolnav de tuberculoză răspândește bacilii, când tușește, strănută, vorbește. Persoanele din jurul său pot inspira aerul contaminat cu microbi și pot să se infecteze. Se consideră că o persoană care are tuberculoză și nu se tratează poate infecta într-un an aproximativ alte 10-15 persoane cu care contactează.

REȚINEȚI! Tuberculoza nu se transmite prin mâncare, prin vase sau tacâmuri, nu se transmite prin sărut sau relații sexuale.

Transmiterea este favorizată de contactul strâns (apropiat) și prelungit cu sursa de infecție. Astfel, în 75 % cazuri, copiii se infectează de la membrii familiei (părinți, bunei, unchi, mătușe etc.) și doar 25 % întâmplător (prieteni de familie, în transportul public etc.).

Tuberculoza se transmite prin aer și, de aceea, răspândirea sa este atât de greu de stăpânit. Cei mai sensibili sunt copiii și persoanele cu rezistență scăzută.



REȚINEȚI! Fumatul nu cauzează tuberculoza, dar cei care fumează au un risc de 4 ori mai mare de a se îmbolnăvi.

Care sunt semnele tuberculozei ?

Tuberculoza este o boală, care se instalează pe tăcute (asimptomatic), ea nu doare, nu deranjează în mod particular. Creșterea temperaturii între 37-37,5 °C, tuse nejustificată, care durează mai mult de 3 săptămâni, lipsa poftei de mâncare și scăderea în greutate, starea de oboseală, transpirațiile nocturne sunt simptome care trebuie să facă bolnavul să se adreseze la medicul de familie.

La copiii de vârstă mică tuberculoza pulmonară se manifestă, uneori, doar prin oprirea creșterii sau un retard staturoponderal. Celelalte semne și simptome depind de localizarea bolii.

Diagnosticul se stabilește în urma efectuării probei Mantoux, a examenului radiologic și prin depistarea sursei de infectare a copilului (persoanei mature din anturajul apropiat al copilului).

Depistarea bolnavului de tuberculoză

Se efectuează o cercetare minuțioasă și necesită implicarea părinților copilului bolnav. Având în vedere că sursa de infectare (maturul bolnav) răspândește bacilii 6-8 luni până la apariția primelor simptome de boală, este necesar de examinat toate persoanele din anturajul copilului prin efectuarea probei Mantoux la copii și examenul radiologic la maturi.

Anturajul apropiat al bolnavului recent depistat trebuie examinat la ftiziopneumolog.



Identificarea sursei este una din cele mai importante metode de luptă cu tuberculoza, deoarece scopul final este întreruperea transmiterii infecției „în lanț” persoanelor din anturaj și ajutorarea persoanei bolnave.

Peste 2-3 săptămâni de la inițierea tratamentului, bolnavul încetează să elimine bacili.

Care sunt complicațiile?

Tuberculoza slăbește organismul în general, sporind probabilitatea ca persoana afectată să contracteze alte boli sau determină agravarea celor existente.

Cum se tratează tuberculoza?

Tuberculoza poate fi tratată, dar pentru aceasta este nevoie de timp și răbdare. În niciun caz nu inventați singuri tratamentul. **NU PIERDEȚI TIMPUL!**

Tratamentul tuberculozei durează minimum 6 luni, este gratuit și implică o schemă cu mai multe feluri de medicamente. Este recomandat ca tratamentul să fie început la spital în perioada când bolnavul este contagios. Pacientul este externat după 2-3 luni de tratament (faza intensivă), până când nu se mai găsesc bacili în spută. Apoi urmează etapa de tratament în condiții de ambulatoriu (faza de continuare) 4-6 luni. Pacienții se adresează medicului pneumoftiziolog sau medicului de familie pentru a urma tratamentul antituberculos sub strictă supraveghere.

REȚINEȚI! Dacă copilul are senzații de greață, vomă sau apar erupții pe piele după administrarea medicamentelor, consultați neapărat medicul. Informați medicul dacă copilul dvs. administrează concomitent alte remedii medicamentoase.

Tratamentul incorect sau abandonarea lui poate duce la dezvoltarea unei forme de tuberculoză mai gravă, care poate deveni incurabilă sau poate duce la deces. Tuberculoza tratată corect de la început și pe toată durata necesară, se vindecă fără urme la majoritatea bolnavilor. De altfel, se consideră că tuberculoza este cea mai vindecabilă boală infecțioasă pulmonară, dacă este corect tratată. **În niciun caz nu întrerupeți tratamentul și respectați toate indicațiile medicului!**

REȚINEȚI! Boala netratată este mortală și este un pericol pentru cei din jur.

Tratamentul incorect poate duce la imposibilitatea vindecării!



Dacă tratamentul nu este urmat pe toată durata necesară, tuberculoza nu se vindecă, deoarece în plămâni rămân suficient de mulți bacili vii care pot provoca din nou boala, după un anumit timp de la întreruperea tratamentului.

După ce se inițiază tratamentul, bolnavii încep să se simtă din ce în ce mai bine, astfel încât, după o lună sau două de tratament, ei se simt perfect sănătoși. Unii bolnavi nu înțeleg de ce trebuie să mai ia pastile când ei se simt bine și în putere, astfel nu se mai prezintă la medic. Din păcate, simptomele reapar după cel mult un an, bolnavul se internează din nou, se reia tratamentul de la început, de data aceasta cu 5 feluri de medicamente și cu șanse mai mici de vindecare. Dacă nici acum nu înțelege să urmeze tratamentul până la capăt, așa cum îi recomandă medicul, el devine un bolnav cronic, cu șanse extrem de mici de vindecare.

Pe parcursul întregii perioade de tratament copilul duce un mod de viață obișnuit.



Dat fiind faptul că tratamentul tuberculozei este de lungă durată, nu uitați că acești oameni au nevoie de susținerea familiei, prietenilor, colegilor, membrilor comunității pentru a depăși dificultățile în această perioadă. Tuberculoza nu este o sentință pentru a izola pentru totdeauna acești oameni, dar este o boală care poate fi tratată.

Cum să prevenim tuberculoza?

Într-un fel sau altul, fiecare dintre noi se întâlnește, inevitabil, în timpul vieții cu tuberculoza. Fiecare organism reacționează însă la acest fapt în mod diferit. Unii se îmbolnăvesc, alții se opun activ infecției, iar o a treia categorie nici măcar nu observă agresorul. Totul depinde de rezervele interne, de sistemul imunitar, de capacitatea de a se opune agentului patogen al bolii. Un mod de viață sănătos poate să vă protejeze de îmbolnăvire.

Metoda de protecție a copiilor contra formelor generalizate de tuberculoză și meningitei tuberculoase este imunizarea cu vaccinul BCG*.



Vaccinul BCG* protejează copiii împotriva tuberculozei. Abrevierea BCG* semnifică bacilul „Calmette-Guerin”. Termenul „bacil” descrie forma bacteriei, Calmette-Guerin fiind numele cercetătorilor care au pus la punct vaccinarea. Se administrează prin injectare intradermică, în zona deltoidiană a brațului stâng. După injectare apare o papulă (ridicătură) de 5-6 mm în diametru, cu aspect de coajă de portocală. La 2-3 săptămâni apare un mic nodul, iar la 2-3 luni se delimitează o pustulă (o ridicătură cu puroi), care se sparge, rămânând o crustă. **Nu se folosesc antibiotice sau dezinfectante locale!** După îndepărtarea crustei apare o cicatrice cu un diametru de cel puțin 3 mm.

Schema de vaccinare. Vaccinarea se va efectua conform prevederilor calendarului de vaccinare, începând cu ziua a doua după naștere.

Efectele secundare. Sunt rare și constau în: ulcere, abcese la locul injectării; limfadenită (inflamarea ganglionilor limfatici regionali). Vaccinarea cu vaccinul BCG*, o alimentație rațională, echilibrată, bogată în vitamine, evitarea fumatului, abuzului de alcool, de droguri, respectarea igienei sunt determinante în prevenirea bolii. Boala poate fi prevenită, dacă evităm să ne aflăm în încăperi aglomerate, prost ventilate. Când tușiți, acoperiți-vă gura și nasul cu o batistă sau șervețel de hârtie, recomandați și altora să facă acest lucru. Nu permiteți nimănui să vă tușească în față. Atunci când o rudă sau o persoană apropiată prezintă semnele de boală, organizați izolarea acestuia într-o odaie separată, bine ventilată și sfătuiți-l să consulte cât mai curând medicul de familie.

REȚINEȚI! Tuberculoza poate fi tratată și tratamentul este gratuit în Moldova!

BIBLIOGRAFIE

1. Core Curriculum on Tuberculosis: What the Clinician Should Know. Sixth Edition, 2013. CDC. https://www.cdc.gov/tb/education/corecurr/pdf/corecurr_all.pdf
2. Crudu V. Controlul infecției în instituțiile medicale implicate în managementul tuberculozei rezistente. Ghid. Chișinău, 2012.
3. Dlodlo RA, Brigden G, Heldal E, Allwood B, Chiang C-Y, Fujiwara PI, Graham SM, Guillerm N, Harries AD, Koura KG, Kumar AMV, Lin Y, Meghji J, Mortimer K, Piubello A, Roth B, Satyanarayana S, Sekadde M, Solovič I, Tonsing J, Van Deun A. Management of Tuberculosis: a Guide to Essential Practice. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2019. <https://www.theunion.org/what-we-do/publications/technical/management-of-tuberculosis-a-guide-to-essential-practice>
4. EMCB. Educație medicală continuă. Modul PNEUMOLOGIE [1 mai 2013 – 30 aprilie 2014] Creditat prin decizia CMR nr. 6653/ 21.12.2012
5. ICD-11 International Classification of Diseases 11th Revision. The global standard for diagnostic health information. <https://icd.who.int/en>.
6. Guidelines for Clinical and Operational Management of Drug-Resistant Tuberculosis. Editor: José A. Caminero. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2013. https://www.theunion.org/what-we-do/publications/technical/english/mdr-tbguide-6-19-13_web.pdf
7. GLI model TB diagnostic algorithms. Revised June 2018. http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/GLI_algorithms.pdf
8. Management of Drug-Resistant Tuberculosis in Children: A Field Guide. Boston, USA: The Sentinel Project for Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis; November 2018, Fourth edition. http://www.stoptb.org/wg/dots_expansion/childhoodtb/assets/documents/Updated_DRTB-Field-Guide-2019-V3.pdf
9. Programul National de Control al Tuberculozei (PNCT) pentru anii 2016 –2020, aprobat prin Hotărîrea Guvernului RM nr. 1160, din 20.10.2016. <http://lex.justice.md/md/367268/>
10. Protocolul clinic național “Tuberculoza la adult”. Chișinău, 2017.
11. Schaefer Christof, Peters Paul W.J., Miller Richard K. Drugs During Pregnancy and Lactation. 3rd Edition. Academic Press. 2014
12. Sterling TR, Njie G, Zenner D, et al. Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020. MMWR Recomm Rep 2020;69(No. RR-1):1–11. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr6901a1>
13. The Union’s desk guide for diagnosis and management of TB in children. Third edition. Paris, 2016. https://www.theunion.org/what-we-do/publications/english/2016_Desk-guide_Africa_Web.pdf
14. The PIH Guide to the Medical Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis. 2nd edition. Partners in health, 2013. https://parthealth.3cdn.net/b0233c0e1e4088e07b_unm6vyf2f.pdf
15. TB CARE I. International Standards for Tuberculosis Care, Edition 3. TB CARE I, The Hague, 2014. https://www.who.int/tb/publications/ISTC_3rdEd.pdf
16. Tuberculosis: Practical guide for clinicians, nurses, laboratory technicians and medical auxiliaries. Medecins Sans Frontieres / MSF. Partners in Health, 2014 edition. http://refbooks.msf.org/msf_docs/en/tuberculosis/tuberculosis_en.pdf
17. WHO. Roadmap towards ending TB in children and adolescents, second edition. Geneva: World Health Organization; 2018. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/275422/9789241514798-eng.pdf?ua=1>
18. WHO. Multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents in the WHO European Region, Expert opinion. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2019.

- <http://www.euro.who.int/en/publications/abstracts/multidrug-resistant-tuberculosis-in-children-and-adolescents-in-the-who-european-region-2019>
19. WHO, UNICEF. Statement on the use of child-friendly fixed-dose combinations for the treatment of TB in children. 2017. https://www.who.int/tb/areas-of-work/children/WHO_UNICEFchildhoodTBFDCs_Statement.pdf?ua=1
 20. World Health Organization & International Union against Tuberculosis and Lung Disease. (2014). Childhood TB training toolkit. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/134387>
 21. WHO. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children –2nd ed. WHO, 2014. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112360/9789241548748_eng.pdf?sequence=1
 22. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. WHO, 2019. <https://www.who.int/tb/publications/2019/consolidated-guidelines-drug-resistant-TB-treatment/en/>
 23. WHO policy on collaborative TB/HIV activities: guidelines for national programmes and other stakeholders. WHO, 2012. https://www.who.int/tb/publications/2012/tb_hiv_policy_9789241503006/en/
 24. WHO. Chest radiography in tuberculosis detection. Summary of current WHO recommendations and guidance on programmatic approaches. WHO, 2016. <https://www.who.int/tb/publications/chest-radiography/en/>
 25. WHO. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO, 2014. https://www.who.int/tb/publications/pmdt_companionhandbook/en/
 26. WHO. Definitions and reporting framework for tuberculosis 2013 revision, updated December 2014. WHO, 2014. <https://www.who.int/tb/publications/definitions/en/>
 27. WHO. Global tuberculosis report 2019. WHO, 2019. <https://www.who.int/tb/publications/en/>
 28. WHO. Guideline: Nutritional care and support for patients with tuberculosis. WHO, 2013. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/94836/9789241506410_eng.pdf?sequence=1
 29. WHO. Guidelines for intensified case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource constrained settings. Geneva, Department of HIV/AIDS, Stop TB Department, 2011. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44472/9789241500708_eng.pdf?sequence=1
 30. WHO. Latent tuberculosis infection. Updated and consolidated guidelines for programmatic management. WHO, 2018. <https://www.who.int/tb/publications/2018/latent-tuberculosis-infection/en/>
 31. WHO. Management of tuberculosis and HIV coinfection. Clinical Protocol for the WHO European Region (2013 revision). WHO, 2013. http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0004/78124/E90840_Chapter_4.pdf
 32. WHO. Recommendation on 36 months isoniazid preventive therapy to adults and adolescents living with HIV in resource-constrained and high TB and HIV-prevalence settings: 2015 update. WHO, 2015. https://www.who.int/tb/challenges/hiv/2015_ipt_update/en/
 33. WHO. Update of recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2019 (WHO/CDS/HIV/19.15). <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325892/WHO-CDS-HIV-19.15-eng.pdf?ua=1>

34. WHO. Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries. WHO, 2012. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/77741/9789241504492_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
35. WHO. Systematic screening for active tuberculosis: an operational guide. WHO, 2015. https://www.who.int/tb/publications/systematic_screening/en/
36. WHO. Systematic screening for active tuberculosis: principles and recommendations. WHO, 2013. <https://www.who.int/tb/tbscreening/en/>
37. WHO. The role of surgery in the treatment of pulmonary TB and multidrug- and extensively drug-resistant TB. WHO Regional Office for Europe, 2014. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/tuberculosis/publications/2014/the-role-of-surgery-in-the-treatment-of-pulmonary-tb-and-multidrug-and-extensively-drug-resistant-tb>
38. WHO. The use of bedaquiline* in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance. WHO, 2013. <https://www.who.int/tb/publications/mdrtb-treatment-guideline/en/>
39. WHO. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents: Interim policy guidance. WHO, 2016. https://www.who.int/tb/publications/Delamanid_interim_policy/en/
40. WHO position statement on the use of delamanid for multidrug-resistant tuberculosis. WHO, 2018. https://www.who.int/tb/publications/2018/Position_Paper_Delamanid/en/
41. WHO. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care (2017 update). https://www.who.int/tb/publications/2017/dstb_guidance_2017/en/
42. WHO. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. WHO Policy update, 2014. https://www.who.int/tb/publications/xpert_policyupdate/en/
43. WHO. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs. Policy guidance. WHO, 2016. <https://www.who.int/tb/publications/policy-guidance-molecular-line/en/>
44. WHO. Guidelines on tuberculosis infection prevention and control, 2019 update. <https://www.who.int/tb/publications/2019/guidelines-tuberculosis-infection-prevention-2019/en/>
45. WHO. Handbook for the use of digital technologies to support tuberculosis medication adherence. WHO, 2018. https://www.who.int/tb/publications/2018/TB_medication_adherence_handbook_2018/en/
46. WHO. Compendium of WHO guidelines and associated standards: ensuring optimum delivery of the cascade of care for patients with tuberculosis. Second Edition - June 2018. https://www.who.int/tb/publications/Compendium_WHO_guidelines_TB_2017/en/
47. WHO. The immunological basis for immunization series: module 5: tuberculosis. WHO, 2011. <https://www.medbox.org/the-immunological-basis-for-immunization-series-module-5-tuberculosis/preview>
48. WHO. Algorithm for laboratory diagnosis and treatment-monitoring of pulmonary tuberculosis and drug-resistant tuberculosis using state-of-the-art rapid molecular diagnostic technologies. WHO, 2017. http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0006/333960/ELI-Algorithm.pdf
49. WHO. Rapid Communication: Key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis. WHO, December, 2019. https://www.who.int/tb/publications/2019/rapid_communications_MDR/en/?fbclid=IwAR1Y0etu800wFX-016gVpsDXNJC1PLn8o-5IfN6PGWaoX1TM5_gr-YbCJS0
50. Molecular assays intended as initial tests for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB and rifampicin resistance in adults and children: rapid communication. Policy update. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330395/9789240000339-eng.pdf>