



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE AL
REPUBLICII MOLDOVA**

Tuberculoza la copil

Protocol clinic național

PCN- 55

Chișinău, 2017

**Aprobat la ședința Consiliului de Experți al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova
din 22.11.2017, proces-verbal nr. 4**

**Aprobat prin Ordinul Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii
Moldova nr. 1082 din 29.12.2017 Cu privire la aprobarea Protocolului clinic național
„Tuberculoza la copil”**

Elaborat de colectivul de autori:

Sofia Alexandru	Director IMSP IFP „Chiril Draganiuc”
Valentina Vilc	Vicedirector management și strategii IMSP IFP „Chiril Draganiuc”
Constantin Iavorschi	Director adjunct știință și inovații IMSP IFP „Chiril Draganiuc”
Ana Donica	Vicedirector medical IMSP IFP „Chiril Draganiuc”
Dmitri Sain	Șef Laborator, 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 Pneumofiziologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Stela Kulcițkaia	Catedra de Pneumofiziologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Corina Rotaru-Lungu	Laboratorul Imunologie și Alergologie, IMSP IFP „Chiril Draganiuc”

Recenzenți oficiali:

Ghenadie Curocichin Iurie Osoianu	Catedra Medicina de Familie, USMF „Nicolae Testemițanu” Compania Națională de Asigurări în Medicină
Maria Cumpănă	Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate
Vladislav Zara	Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale
Iurie Pănzaru	Centrul Național de Sănătate Publică

CUPRINS

PREFAȚĂ	7
A. INTRODUCERE	7
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	8
A.6. Data revizuirii următoare	8
A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor ce au participat la elaborarea protocolului	8
A.8. Definițiile utilizate în document	8
A.9. Informația epidemiologica	
10	
B. GENERALITĂȚI	12
B.1. Nivelul de asistență medicală primară	12
B.2. Nivelul de asistență medicală specializată de ambulator (ftiziopneumolog)	15
B.3. Nivelul de asistență medicală spitalicească	16
C.1. ALGORITMI DE CONDUIȚĂ	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	27
C.2.2.1.1. Măsuri profilactice aplicate în societate	27
C.2.2.1.2. Măsuri de igienă personală	28
C.2.2.2. Profilaxia specifică	29
C.2.2.2.1. Vaccinarea BCG	29
C.2.2.2.2. Profilaxia medicamentoasă	31
C.2.2.3. Măsuri aplicate în focarul de TB	32
C.2.3. Depistarea tuberculozei (Screening-ul TB)	35
C.2.4. Conduita pacientului cu tuberculoză	41
C.2.4.1 Anamneza	43
C.2.4.2. Examenul obiectiv	44
C.2.4.3. Investigații paraclinice	53

C.2.4.4. Diagnosticul diferențial	57
C.2.4.5. Criteriile de spitalizare	65
C.2.5. Tratamentul și monitorizarea pacienților cu tuberculoză	65
C.2.5.1. Tratamentul tuberculozei sensibile	66
C.2.5.1.1. Monitorizarea tratamentului TB sensibilă	68
C.2.5.1.2. Monitorizarea reacțiilor adverse la medicamentele antituberculoase	71
C.2.5.2. Tratamentul tuberculozei extrapulmonare	72
C.2.5.3. Tuberculoza drogrezistentă	73
C.2.5.3.1. Tuberculoza mono/polirezistentă	73
C.2.5.3.2. Tuberculoza multidrogrezistentă și tuberculoza extinsă	74
C.2.5.4. Supravegherea pacientului după finalizarea tratamentului	80
C.2.5.5. Particularități ale managementului TB MDR/XDR	81
C.2.5.6. Managementul tratamentului în tuberculoza extinsă	82
C.2.5.7. Managementul co-infecției TB/HIV	83
C.2.5.8. TB în timpul sarcinii și managementul nou-născutului de la mamă cu tuberculoză	87
C.2.5.9. Tratamentul TB în situații speciale	91
C.2.5.10. Strategii pentru creșterea ratei de succes a tratamentului antituberculos	93
C.3. DOCUMENTAȚIA MEDICALĂ DE EVIDENȚĂ A CAZULUI CU TUBERCULOZĂ	96
D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI	99
E. INDICATORII DE MONITORIZARE AI IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI	102
ANEXE	103
Anexa 1. Algoritm diagnosticului TB la copiii simptomatici	103
Anexa 2. Algoritm de diagnostic TB la copiii și adolescenții din contactul cu bolnavii TB	104
Anexa 3. Algoritm de depistare a TB la copiii și adolescenții care trăiesc cu HIV	105
Anexa 4. Managementul complicațiilor postvaccinale BCG	106
Anexa 5. Tratamentul complicațiilor postvaccinale BCG	106
Anexa 6. Volumul, frecvența și realizatorii măsurilor antiepidemice în focarele de TB	107
Anexa 7. Reacțiile adverse la preparatele antituberculoase. Clasificarea. Modul de acțiune	108
Anexa 8. Reacțiile adverse la preparatele antituberculoase și acțiunile întreprinse în cazul declanșării lor	108
Anexa 9. Interacțiunea preparatelor antituberculoase cu alte preparate medicamentoase	109
Anexa 10. Grupele de medicamente utilizate în tratamentul TB	111
Anexa 11. Dozele medicamentelor antituberculoase de prima linie utilizate zilnic pentru tratamentul tuberculozei la copii	111
Anexa 12. Combinațiile dozelor fixe pentru copii	112
Anexa 13. Preparatele antituberculoase utilizate în tratamentul TB RR/MDR și TB XDR la copii	112
Anexa 14. Caracteristicile preparatului Bedaquilina (Bdq)	115
Anexa 15. Caracteristicile preparatului Linezolid (Lzd)	118
Anexa 16. Caracteristicile preparatului Delamanid* (Dlm)	110
Anexa 17. Caracteristicile preparatului Imipenem (Imp)/ Cilastatin (Cln)	122
Anexa 18. Managementul farmaco-terapeutic al reacțiilor adverse ale preparatelor utilizate în tratamentul TB DR	124
Anexa 19. Corecția tratamentului antituberculos la pacienții cu insuficiență renală	124
Anexa 20. Managementul reacțiilor adverse ale preparatelor utilizate în tratamentul TB DR	125
Anexa 21. Comitetul de Management al TB DR	130

Anexa 22. Rezistență încrucișată între medicamentele antituberculoase	131
Anexa 23. Penetrarea medicamentelor antituberculoase în lichidul cefalorahidian	132
Anexa 24. Teste IGRA (Interferon gamma releasing assay)	132
Anexa 25. Indicații și contraindicații pentru îndreptarea copiilor și adolescenților în centrele de reabilitare	133
Anexa 26. Ghidul informativ adresat părinților: „Ce trebuie să știți despre boala denumită Tuberculoză?”	134
BIBLIOGRAFIE	148

ABREVIERI

ABG	Antibiogramă
ADA	Adenozin-dezaminaza
AMP	Asistența medicală primară
AMDM	Agencia Medicamentului și Dispozitivelor Medicale
ALT	Alaninaminotransferaza
AST	Aspartataminotransferaza
BAAR	Bacili acido-alcoolo-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 tuberculină 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 Rifampicină
TSM	Testul de sensibilitate la medicamente
TB XDR	Tuberculoză cu drogrezistență extinsă
TID	Tratament imunodepresant
USG	Ultrasonografie
VSH	Viteza de sedimentare a hematiilor

PREFAȚĂ

Acest protocol a fost elaborat de grupul de lucru al MSMPS RM, constituit din specialiștii IFP, în colaborare cu specialiștii catedrei de Pneumoftiziologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „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.

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:

- oficiile de sănătate (medici de familie și asistentele medicilor de familie);

- oficiile medicilor de familie (medici de familie și asistentele medicilor de familie);
- centrele de sănătate (medici de familie);
- centrele medicilor de familie (medici de familie);
- instituțiile medicale private (medicii de familie);
- asociațiile medicale teritoriale (medici de familie și medici ftiziopneumologi);
- secțiile consultative raionale/departamentale (medici ftiziopneumologi);
- secțiile pediatrice ale spitalelor raionale, municipale și republicane (medici pediatri);
- secțiile de pneumologie ale spitalelor municipale, raionale, republicane, departamentale;
- 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.





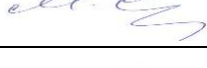
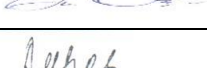

A.5. Data elaborării protocolului: 2010

A.6. Data actualizării protocolului: 2017

A.6. Data revizuirii următoare: 2019

A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului:

Protocolul a fost discutat, aprobat și contrasemnat de:

Comisia de specialitate în ftiziopneumologie	
Centru Național de Sănătate Publică	
Asociația medicilor de familie	
Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	
Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate	
Compania Națională de Asigurări în Medicină	
Consiliul de Experți al Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale	

A.8. Definițiile folosite în document

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 - expectorarea 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 100.000 de 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.

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 Rifampicinei în combinație).

Tuberculoza cu rezistență la Rifampicină - rezistență la Rifampicină determinată prin metodele fenotipice sau genotipice cu sau fără rezistență la alte medicamente

antituberculoase. Include orice tip de rezistență la Rifampicină: mono-, poli-, MDR sau XDR TB.

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

Tuberculoza cu drogrezistență extinsă - rezistența la oricare dintre fluorochinolone și la cel puțin unul dintre preparatele injectabile de linia a doua, utilizate în tratamentul tuberculozei (Capreomicină, Kanamicină*, Amikacină), adițională la tuberculoza multidrogrezistentă.

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.

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

A.9. Informația epidemiologică

Încă din anul 1993 tuberculoza a fost declarată de către Organizația Mondială a Sănătății o urgență de sănătate publică.

Republica Moldova se regăsește în rândul celor 18 țări care se confruntă cu o povară înaltă determinată de tuberculoză în lume și printre cele 27 de țări din Regiunea Europeană a OMS cu o povară înaltă de tuberculoză multidrogrezistentă.

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.

Astfel, pe parcursul anului 2016 s-au înregistrat 3572 de cazuri noi și recidive de tuberculoză, ceea ce a determinat către finele anului 2016 o rată de 88,6 la 100 de mii populație pentru incidența globală cu o reducere de 0,9% în comparație cu anul 2015 și cu 30,8 % față de anul 2011. S-a înregistrat o diminuare a numărului de cazuri noi cu 0,5 % (cu incidența de 70,6 la 100 de mii populație) față de anul 2015 și cu 25,8 % față de anul 2011. O incidență înaltă printre cazurile noi se menține în regiunea de est a țării - de 112,4 la 100 de mii populație, ceea ce depășește de 1,7 ori rata cazurilor noi înregistrate în raioanele de pe malul drept al râului Nistru.

Este în scădere incidența tuberculozei la copii cu 7,3 % față de anul 2015. În anul 2016 s-au înregistrat 139 de îmbolnăviri la copii față de 150 în 2015, cu incidența, respectiv, 17,4 și 18,8 la 100 de mii populație copii.

Rata de succes a tratamentului antituberculos pentru cazurile evaluate la finele anului 2015 a atins 81 % printre pacienții cu TB sensibilă și 49,8 % printre pacienții cu tuberculoză multidrogrezistentă. Se remarcă ameliorări privind aderența la tratament a pacienților cu tuberculoză, înregistrându-se o scădere a ratei de abandon de la 10,7 % la 5,4 % printre cei cu tuberculoză sensibilă, de la 21,8 % la 20,2 % printre cei cu tuberculoză multidrogrezistentă, în comparație cu datele înregistrate către finele anului 2011. Succesul tratamentului depinde nu numai de factorii clinici sau economici, dar și de problemele ce țin de prestatorii de servicii, cum ar fi managementul pacienților, calitatea și continuitatea monitorizării, cunoștințele pacienților despre tuberculoză și tratament.

Se observă o reducere a ratei de mortalitate prin progresarea tuberculozei. La finele anului 2016 s-a atins 9,3 la 100 de mii populație sau 373 de cazuri (8,1 la 100 de mii populație în teritoriile de pe malul drept și 18,1 la 100 de mii populație în teritoriile de pe malul stâng al râului Nistru) sau o reducere cu 43,2% față de 2011 (657 de cazuri).

Cauzele poverii înalte prin tuberculoză sunt: nivelul scăzut de trai, alimentația nerațională a populației, alcoolismul, migrația, creșterea numărului persoanelor fără adăpost, ecologia deteriorată, factorii nocivi la locul de trai etc.

B. GENERALITĂȚI

B.1. Nivelul de asistență medicală primară

Descriere (măsurile)	Motivele (reper)	Pașii (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Profilaxie		
<p>1.1 Profilaxia nespecifică (de igienă personală și în societate)</p> <p><i>C.2.2.</i> <i>C.2.2.1.</i> <i>C.2.2.3.</i> <i>Anexele 6; 25; 27.</i></p>	<p>Prevenirea infectării cu MBT a copiilor sănătoși; Prevenirea evoluției spre boala TB a copiilor deja infectați cu MBT; Reducerea semnificativă a probabilității dezvoltării tuberculozei [7, 12, 21, 53, 54, 55]. Limitarea contactului persoanelor bolnave de TB activă (<i>îndeosebi eliminatorii de bacili</i>) cu copiii sănătoși, acasă și în instituțiile de învățământ</p>	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 (casetă 4). • Identificarea tuturor contactilor și direcționarea acestora pentru investigare în vederea excluderii TB. • Supravegherea contactilor cu bolnavul de TB (casetă 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). <p>Se recomandă:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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-lor locale etc.) în măsurile de prevenire a TB. • Tratatamentul maladiilor cronice concomitente.
<p>1.2 Profilaxia specifică</p> <p><i>C.2.2.</i> <i>C.2.2.2.1.</i> <i>C.2.2.2.2.</i> <i>Anexele 4; 5.</i></p>	<p>Vaccinarea BCG reduce riscul apariției TB sau dezvoltării formelor grave de TB și complicațiilor ei [4, 17, 36, 63]. Protejează organismul împotriva transformării</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Vaccinarea profilactică se efectuează conform prevederilor calendarului de vaccinare, începând cu ziua a doua după naștere (casetă 5; tabelul 1). • Profilaxia medicamentoasă (casetele 6-8; tabelele 2; 3).

	infecției în boală.	
2. Depistare		
<p>2.1. Depistarea activă (screening-ul sistematic)</p> <p><i>C.1.1.</i> <i>C.1.2.</i> <i>C.2.3.</i> <i>C.2.4.</i> <i>Anexele 1; 2; 24; 26.</i></p>	<p>Permite depistarea precoce [6, 16, 28, 49, 53, 54].</p>	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 (casete 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. <p>Se recomandă:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Implicarea în activități de depistare a tuberculozei a comunității (lucrători sociali, autoritatea publică locală etc.).
<p>2.2. Depistarea pasivă (screening-ul simptomaticilor)</p> <p><i>C.1.1.</i> <i>C.1.2.</i> <i>C.2.3.</i> <i>Anexa 3.</i></p>	<p>Examinarea copiilor și adolescenților suspecți la TB contribuie la depistarea precoce și la reducerea numărului de cazuri cu forme extinse.</p>	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificarea copiilor și adolescenților simptomatici în momentul adresării la lucrătorul medical; • Depistarea copiilor și adolescenților suspecți la TB din rândul simptomaticilor; • Anamneza (casetele 17; 19); • Examenul obiectiv (casetele 18; 21); • Examinarea paraclinică (tabelul 10);

		<ul style="list-style-type: none"> • Hemoleucograma; • Examenul radiologic OCT (tabelele 10-11); • Consilierea și testarea la markerii HIV (Anexa 3); • Examenul materialului biologic la MBT; • Referirea pentru consultație la medicul specialist FP; • Respectarea controlului infecției TB.
3. Tratament		
<p>3.1. Tratamentul antituberculos medicamentos</p> <p><i>C.2.5</i> <i>C.3</i> <i>Anexele 9-13; 19; 20.</i></p>	<p>Tratamentul antituberculos medicamentos se indică cu scopul de a:</p> <ul style="list-style-type: none"> • preveni transmiterea TB altor persoane; • vindeca pacientul cu restabilirea calității vieții; • preveni dezvoltarea și răspândirea rezistenței medicamentoase; • preveni complicațiile; • preveni decesele cauzate de progresele tuberculozei; • preveni dezvoltarea recidivelor. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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). <p>Se recomandă:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratament patogenetic și simptomatic.
3.2. Tratamentul nemedicamentos	Asigurarea aderenței și complianței la tratament.	<p>Se recomandă:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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

B.2. Nivelul de asistență medicală specializată de ambulator (ftiziopneumolog)		
Descriere	Motivele	Pașii
I	II	III
1. Diagnostic		
<p>1.1. Confirmarea diagnosticului de TB</p> <p><i>C. 1.1.</i> <i>C. 1.2.</i> <i>C. 2.4.</i> <i>Anexele 24; 26.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Consultația ftiziopneumologului este indicată pentru stabilirea (confirmarea) diagnosticului. • Diagnosticul de tuberculoză este confirmat de către medicul specialist ftiziopneumolog. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza (casetă 17). • Examenul fizic (casetă 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 marcherii HIV (casetele 47-50), în caz că nu a fost efectuată la nivelul întâi. • Respectarea controlului infecției TB. • Completarea documentației medicale (casetă 73). <p>Se recomandă:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Investigarea coprologică și serologică la helmintiaze; • FBSD; • HRCT; • Ultrasonografia; • Rezonanța magnetică; • Examinarea histologică.
2. Tratament		
<p>2.1. Tratamentul antituberculos medicamentos</p> <p><i>C.2.5.</i></p>	<p>Tratamentul anti-TB medicamentos se indică cu scopul de a:</p> <ul style="list-style-type: none"> • preveni transmiterea tuberculozei altor persoane; 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Determinarea nivelului de acordare a asistenței medicale în baza criteriilor de spitalizare (tabelul 16); • Prescrierea schemei și a regimului de tratament pentru tuberculoză

<p><i>Anexele 7-20; 22; 23.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • vindeca pacientul cu restabilirea calității vieții; • preveni dezvoltarea și răspândirea rezistenței medicamentoase; • preveni complicațiile; • preveni decesele cauzate de TB; • preveni dezvoltarea recidivelor. 	<p>(caseta 25-28; tabelele 15; 16);</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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).
<p>2.2.Tratamentul nemedicamentos <i>Anexa 25; 27.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Asigurarea aderenței și compliancei la tratament. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Elaborarea și implementarea mecanismelor de conlucrare cu AMP. <p>Se recomandă:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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	Pașii
I	II	III
<p>1. Spitalizare</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Acordarea asistenței medicale specializate calificate în condiții de staționar. 	<ul style="list-style-type: none"> • Internarea în condiții de staționar în baza criteriilor de spitalizare (tabelul 15).

C.2.4.5.		<ul style="list-style-type: none"> • Reevaluarea referirii către instituția specializată FP pentru spitalizare. • Completarea documentației medicale (caseta 73).
2. Diagnostic		
<p>2.1. Confirmarea diagnosticului de TB</p> <p>C. 1.1. C. 1.2. C. 2.4. C.3. Anexa 25.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnosticul de tuberculoză este confirmat de către medicul specialist FP [2, 11, 18, 23, 24, 37, 42, 47, 48, 50, 56]: • Determinarea gradului de severitate, a formei clinice, a fazei procesului tuberculozei etc. • Relevarea maladiilor asociate și/sau co-infecțiilor. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza (caseta 19); • Examenul clinic (casetele 20; 21); • Examenul radiologic (tabelele 10-11); • 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). <p>Se recomandă:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FBSD. • HRCT. • Examinarea histologică.
2. Tratament		
<p>3.1. Tratamentul medicamentos</p> <p>C.2.5. Anexele 7-20; 22; 23.</p>	<p>Tratamentul anti-TB medicamentos se indică cu scopul de a:</p> <ul style="list-style-type: none"> • preveni transmiterea TB altor persoane; • vindeca pacientul cu restabilirea calității vieții; 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prescrierea schemei și a regimului de tratament pentru tuberculoză; • Supravegherea tratamentului antituberculos; • Administrarea tratamentului antituberculos sub observare directă; • Monitorizarea administrării medicamentelor în conformitate cu

	<ul style="list-style-type: none"> • preveni dezvoltarea și răspândirea rezistenței medicamentoase; • preveni complicațiile; • preveni decesele cauzate de progresarea tuberculozei; • preveni dezvoltarea recidivelor. 	<p>regimul de tratament indicat (tabelele 14; 15; 19; casetele 29, 37, 42);</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 (caseta 73). <p>Se recomandă:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Preparate hepatoprotectoare; • Vitaminoterapie; • Tratamentul reacțiilor adverse.
2.2.Tratamentul nemedicamentos	Asigurarea aderenței și a complianței la tratament	<p>Se recomandă:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 [9, 20, 23, 25, 34, 50].	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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;

		<ul style="list-style-type: none">• Îndeplinirea extrasului cu indicarea:<ul style="list-style-type: none">✓ 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 [5, 8, 10, 17, 19, 21, 22, 23, 31, 37, 43, 53, 68, 70]

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;
- ✓ Tratatamentul 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 Prednisolon 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;
- ✓ expectorația 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 suspjecției TB EP pacientul necesită consultul medicului specialist respectiv.

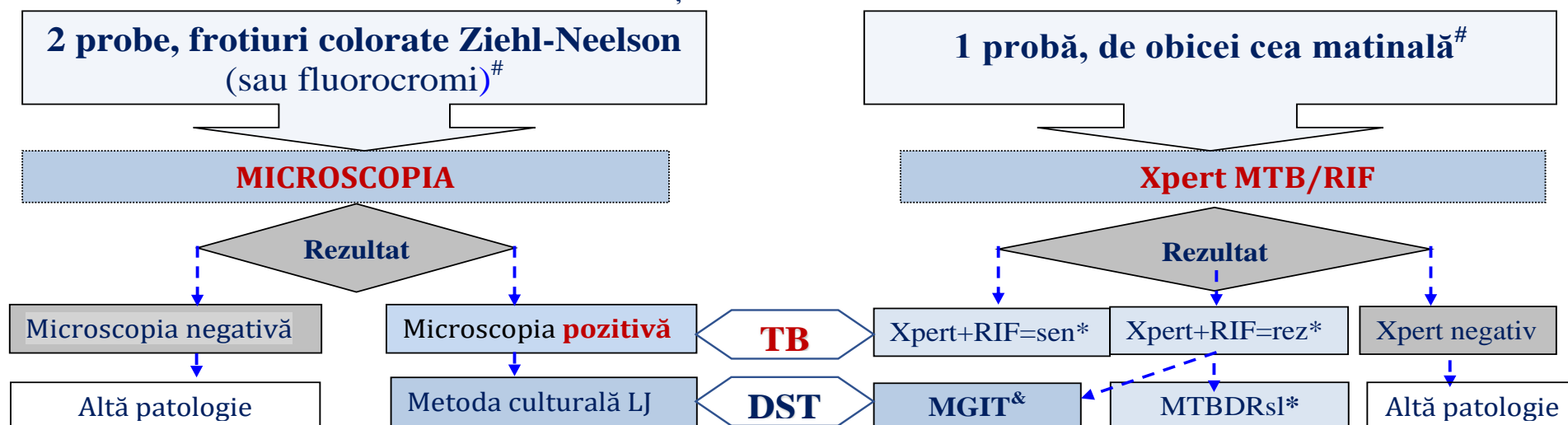
Criteriile diagnostice și investigații
<ul style="list-style-type: none"> ✓ examenul obiectiv; ✓ hemoleucograma; ✓ consilierea și testarea la markerii HIV; ✓ în cazul suspecției TB P: examenul sputei la MBT (XpertMTB/RIF, microscopia; metoda culturală); ✓ examen radiologic OCT sau/și al altor organe (în cazul TB EP); ✓ în cazul statutului HIV pozitiv anterior cunoscut - metode rapide de diagnostic al TB.
Investigații clinice suplimentare:
<p>Tuberculoza pulmonară:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ FBSD; ✓ IDR la copii 0-18 ani; ✓ HRCT OCT. <p>Tuberculoza extrapulmonară:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ USG: OA, rinichilor, OBM; ✓ Investigația lichidelor biologice: lichidul cefalorahidian, lichidul pleural în cazul suspecției meningitei, pleureziei TB prin metode molecular genetice; ✓ HRCT organelor interne, coloanei vertebrale, articulațiilor (în cazul TB EP). ✓ Ultrasonografia, rezonanța magnetică.



Diagnostic diferențial:
<p>I. În TB P - cu:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ pneumonie; ✓ cancer pulmonar; ✓ maladii pulmonare supurative (abces pulmonar, gangrena pulmonară); ✓ boala bronșiectatică; procese pulmonare diseminate; pneumopatiile interstițiale difuze. <p>II. În cazul suspecției TB EP – cu:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 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 MICROBIOLOGICĂ A PACIENȚILOR CU SIMPTOME CLINICE CARACTERISTICE TUBERCULOZEI



*În cazurile când rezultatul Xpert+,RIF=REZ necesită argumente suplimentare pentru a stabili MDRTB, se va efectua adăugător MTBDR_{plus} (Hain) din sputa, pentru a confirma Rez la INH..

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

#De obicei se recoltează sputa, dar și alte probe patologice pot fi examinate.

&Se vor examina pacienții cu risc sporit de MDR TB.

În cazul volumului mare de probe (6-8 pe zi), prioritate se va da pacienților cu risc sporit de MDR TB.

- A. Persoanele cu simptome TB, care au fost în contact cu pacienți TB MDR;
- B. Copii cu simptome TB, în special din contact TB MDR;
- C. Pacienții HIV pozitivi, cu simptome sugestive pentru TB prezente;
- D. Deținuții din penitenciarele cu un grad înalt de infectare cu TB MDR;
- E. Grupuri vulnerabile pentru TB: persoane fără adăpost, utilizatori de droguri;
- F. Grupele de risc sporit, la care sunt prezente simptome sugestive TB-lucrători medicali sau persoane care îngrijesc bolnavi cu TB MDR; cazuri de neoplasm, diabet zaharat, hepatita, hemodializa, tratamente imunosupresive etc;
- G. Pacienți cu suspecție la recidivă a TB, dar cu rezultate negative la examinarea microscopică a sputei repetată;
- H. Pacienții cu simptome clinice de TB extrapulmonară, în special meningită.

C.1.2.1. Interpretarea algoritmului examinării microbiologice cu scop de diagnostic al pacienților cu simptome clinice caracteristice tuberculozei

<p>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.</p>
<p>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 fiziopneumologie 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.</p>
<p>Pentru confirmarea etiologică a cazului de tuberculoză, toți pacienții cazuri noi și recidive, înainte de inițierea tratamentului specific, vor colecta probe pentru izolarea MBT pe medii de cultură (LJ, MGIT) conform algoritmului. Probele vor fi transportate către Laboratoarele de Referință din zona de deservire.</p>
<p>De la toți pacienții cu simptome clinice caracteristice tuberculozei se va recolta cel puțin 2 probe de spută pentru examinare microbiologică cu scop de diagnostic.</p>
<p>Prin metoda microscopică se vor examina ambele probe, prin Xpert doar una, preferabil cea matinală.</p>
<p>În cazul unui rezultat pozitiv print-o metodă sau ambele – se va stabili diagnosticul de TB.</p>
<p>În cazul unui rezultat Xpert pozitiv, RIF=REZ (rezistent la Rifampicină) – 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 Isoniazidă.</p>
<p>Toate cazurile confirmate TB MDR se vor examina prin metoda MGIT și MTBDR_{sl} cu testarea sensibilității la preparatele antituberculoase de linia 2.</p>
<p>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 la Isoniazidă (preferabil din aceeași probă).</p>
<p>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).</p>

C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificarea tuberculozei

C.2.1.1 Clasificarea clinică a tuberculozei [1, 71]

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:	<ul style="list-style-type: none">• metoda molecular-genetică (Xpert MTB/Rif etc.)• microscopia sputei;• metoda culturală (însămânțare);• metoda histologică;• metoda clinico-radiologică.
Localizarea și extinderea:	<ul style="list-style-type: none">• în plămâni:<ul style="list-style-type: none">✓ limitată (1, 2 segm.);✓ extinsă (3 și mai multe segm.).• în alte organe, în funcție de denumirea organului;

Faza:	<ul style="list-style-type: none"> • evolutivă (infiltrație, destrucție, diseminare); • regresivă (resorbție, indurație); • staționară (fără dinamică radiologică); • stabilizare.
Complicații:	<ul style="list-style-type: none"> • hemoptizie; • pneumotorax spontan; • insuficiență pulmonară; • cord pulmonar; • atelectazie; • amiloidoza; • 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 „vindecă” 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	Caz TB cu forma clinică: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Complex tuberculos primar fără complicații; ✓ Tuberculoză nodulară fără complicații și fără distrucție; ✓ Tuberculoză infiltrativă fără complicații și fără distrucție.
Caz de TB depistat întârziat	Caz TB cu forma clinică: <ul style="list-style-type: none"> ✓ 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	Caz TB cu forma clinică: <ul style="list-style-type: none"> ✓ 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: <ul style="list-style-type: none"> ✓ 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: <ul style="list-style-type: none"> ✓ 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: <ul style="list-style-type: none"> ✓ 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 Rifampicinei în combinație).
Caz de TB cu multidrogrezistență (MDR TB)	Cazul cu tuberculoză care, drept urmare a TSM, are rezistență la Isoniazidă și Rifampicină 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 (Capreomicină, Kanamicină*, Amikacină).
Caz de TB cu rezistență la Rifampicinum (RR)	Cazul cu tuberculoză care are rezistență la Rifampicină, 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	Pacientul care reîncepe tratamentul antituberculos după ce a

retratament	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* [7, 8, 9, 21, 24, 30, 41, 42, 45, 48, 50, 53, 56, 62, 65, 68, 70]:

- 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* [8, 19, 47, 57]:

- 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* [8, 19, 47, 57, 65] sunt:

- 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 eliminarii 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 nediagnosticsate anterior în rândul contactilor cazului index.

<i>Identificarea și prioritizarea</i>	<i>Evaluarea clinică</i>
<p>Este un proces sistematic de identificare a contactilor cu risc major de progresare a infecției tuberculoase latente spre boala TB; Include:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 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 dezvolta TB. ✓ bolnavul TB - cazul index trebuie interviuat cât de curând posibil, după stabilirea diagnosticului (în decurs de o săptămână). 	<p>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.</p> <p>Examinarea clinică a persoanelor care au contactat cu pacienți TB:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Istoricul complet al persoanei; ✓ Examenul clinic; ✓ IDR la copii; ✓ 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.

<p>NOTĂ:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 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 contactați cu bolnavii TB, la care, după o evaluare clinică adecvată, s-a exclus TB activă, li se prescrie profilaxie medicamentoasă.
<p>Confidențialitatea și consimțământul</p> <p>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.</p>
<p>Determinarea perioadei infecțioase:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 3 luni anterioare inițierii tratamentului; ✓ în cazuri grave - mai mult de 1 an.
<p>Perioada infecțioasă este considerată închisă după următoarele criterii:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ tratament eficient (demonstrat prin rezultatele microscopiei directe) mai mult de 2 săptămâni; ✓ diminuarea simptomelor; ✓ răspuns microbiologic.
<p>Persoanele contacte cu prioritate pentru examinare</p> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 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).
<p>Factorii de risc major de infectare cu <i>M. tuberculosis</i>.</p> <p>Factorii de risc major de progresare a infecției tuberculoase latente spre boala TB.</p> <p>Vezi factorii de risc mai sus.</p>

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. [7, 10, 24, 41, 45, 50]

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 12 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 – toti 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 sunt:

- ✓ 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 tuberculină (papulă mai mare de 4 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 normalizarea indiciilor 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 asepticii la mânăuirea 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 [20]

Categoria	Tipul de complicații
I categorie: leziuni cutanate locale	<ul style="list-style-type: none"> • Limfadenite; • Abces rece; • Ulcere.
II categorie: infecția BCG persistentă și diseminată fără sfârșit letal	<ul style="list-style-type: none"> • Lupus eritematos; • Osteită/osteomielită; • Uveită.
III categorie: infecția BCG diseminată cu afectarea generalizată, cu sfârșit letal	
IV categorie: sindromul post-BCG	<ul style="list-style-type: none"> • Eritem nodos; • Erupții cutanate; • Cicatrice cheloide.

C.2.2.2.2. Profilaxia medicamentoasă

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 contagiumului, în special, a copiilor până la vârsta de 5 ani.

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

Caseta 7. Categoriile de populație care necesită profilaxie medicamentoasă [27, 31, 43, 62, 65, 69]:

- ✓ Copiii 0-18 ani contactați cu bolnavi cu TB activă;
- ✓ Copiii din grupurile cu risc și vigilență sporită privind tuberculoză cu viraj tuberculinic, proba Mantoux 2UT hiperergică și salt tuberculinic;
- ✓ Persoanele cu statut HIV pozitiv.

Tabelul 2. Etapele prelabile inițierii tratamentului preventive [27, 31, 43, 62, 65, 69]:

1. De exclus posibilitatea TB activă prin: examen clinic, radiologic și microbiologic.
2. Evaluarea efectelor secundare posibile: recomandările de utilizare a Izoniazidei sunt bazate pe comparația dintre riscul afectării hepatice și efectul benefic potențial pentru prevenirea TB-boală [14]. Se consideră risc crescut pentru toxicitate hepatică: <ul style="list-style-type: none"> ✓ utilizarea de durată a altor medicamente (Fenitoină, Carbamazepină); ✓ istoric de administrare anterioară de Izoniazidă 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 [27, 31, 43, 62, 65, 69]:

Constă în:	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Monoterapie cu Isoniazidă (H). ✓ Doza Isoniazidei - 10 mg/kg/zi pentru copii, 5 mg/kg/zi pentru adulți, maximum 300 mg/zi, timp de 6 luni. ✓ H este eficientă numai pentru micobacteriile active metabolic sau în multiplicare.
Contraindicații -le profilaxiei cu H vizează:	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Tuberculoza activă. ✓ Reacțiile adverse grave la Isoniazidă. ✓ Boala hepatică cronică gravă sau semne clinice de hepatită activă.
Recomandări suplimentare:	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Asocierea Pyridoxinum (vit. B₆)

Caseta 8. Prevenirea TB la persoanele din contact cu TB drogrezistentă [53, 63, 69].

- Ghidurile actuale ale OMS nu recomandă terapie preventivă pentru contactii cu pacienții cu TB drogrezistentă.
- 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 aceștia 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 9. 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	<ul style="list-style-type: none"> - Eliminarea masivă și permanentă a MBT de către bolnavii de 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 [36].

I grup	Bolnav cu eliminare de bacili confirmată, precum și: <ul style="list-style-type: none"> ✓ 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: <ul style="list-style-type: none"> ✓ 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 10. Ancheta epidemiologică. Etape, măsuri anti-epidemice.

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 contactilor posibili, 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.

Etapele 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 și TB MDR – 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 și TB MDR – timp de 24 de luni), 6 și respectiv 3 luni, în funcție de grupa focarului.

Caseta 11. Controlul infecției TB

Programul de control al infecției tuberculoase se bazează ierarhic pe măsurile de control al infecției: managerial, administrativ, de mediu sau ingineresc și protecția respiratorie.

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

- ✓ activitățile manageriale prevăd elaborarea de politici, programe și alte activități manageriale în domeniul controlului infecției tuberculoase;
- ✓ 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.

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.” [9].

Caseta 12. Controlul infecției TB în comunitate

Măsuri administrative

<ul style="list-style-type: none"> • 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.
<p>Măsuri de mediu</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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).
<p>Măsuri de protecție respiratorie</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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) [8, 62, 65, 67, 68, 70]

Caseta 13. 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 suspjecție pentru TB activă. Confirmarea diagnosticului la suspjecții 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 14. 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 obligatoriu radiografia pulmonară standard (digitală sau convențională).

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

Caseta 15. 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
	Copiii nevaccinați BCG
Persoanele plasate în instituțiile cu regim închis și semiînchis	Centrele de plasament, casele de copii, instituțiile de îngrijiri paliative.
Studentii colegiilor medicale.	

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 16. 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 tuberculină 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 tuberculină, care produce la locul injecției, în cazul în care organismul este infectat cu MBT, o reacție inflamatorie, dovadă a hipersensibilității de tip întârziat – hipersensibilitate tuberculinică [21, 31, 43, 48, 69].

Tabelul 6. Caracteristicile generale ale testului tuberculinic

Scopul utilizării	<ul style="list-style-type: none"> • În scop diagnostic pentru evidențierea sensibilizării la tuberculină în cazul unei suspiciuni de infecție tuberculoasă la copiii simptomatici sau la cei din focare TB, simptomatici sau nu, în urma anchetei epidemiologice.
Avantajele	<ul style="list-style-type: none"> • Ieftin. • Sigur. • Ușor aplicabil. <p>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.</p>
Dezavantajele	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Efectuarea testului la tuberculină este obligatorie pentru:</i> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 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 tuberculice	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 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	<p>Reacția la tuberculină poate fi locală sau generală [12, 36]</p> <p>Reacția locală:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inițial poate apărea o reacție nespecifică, care dispare sau nu în 24 - 48 de ore. • Testul pozitiv (citit la 72 de ore) presupune: <ul style="list-style-type: none"> ✓ 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). <p>Reacția generală:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Foarte rar: <ul style="list-style-type: none"> ✓ febră; ✓ astenie; ✓ artralгии. • Fenomenele dispar în 1-2 zile.
Citirea testului	<ul style="list-style-type: none"> • 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 dispare. • 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. <p>NOTĂ: Citirea testului este cantitativă.</p>
Interpretarea testului	<ul style="list-style-type: none"> • Tuberculina este un produs biologic, iar rezultatul reacției la tuberculină exprimat în mm are o distribuție gaussiană normală în

	jurul valorii de 10 mm.
Reacția pozitivă	<p>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.</p> <p>Reacția hiperergică:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 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. <p>• Convențional se admite că:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 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 ulcerării, 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. <p>NOTĂ:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 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)	<p>Reacția negativă:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ prezența unui punct doar în locul inoculării tuberculinei. ✓ prezența hiperemiei. ✓ prezența papulei până la 4 mm (inclusiv) la cei nevaccinați și până la 9 mm (inclusiv) la cei vaccinați. <p>• Poate fi întâlnită în mai multe situații:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ organismul testat este neinfecat; ✓ 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	<p>Pot fi determinate de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Factori care se referă la persoana supusă testării: <ul style="list-style-type: none"> ✓ hiposensibilizarea pielii prin repetarea IDR la intervale scurte; ✓ febră de orice origine; ✓ vaccinări recente cu virusuri vii (urlian, rujeolic, poliomielitice); ✓ tratament cortizonic, citostatic, administrare de ser antilimfocitar; ✓ stări de șoc (traumatic, arsuri grave etc.); ✓ boli alergizante; ✓ diverse stări fiziologice (nou-născuți, sarcină în primele luni, ciclu 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: <ul style="list-style-type: none"> ✓ inactivarea produsului prin: expunere la lumină și căldură, diluții improprie, denaturări biochimice, contaminare, adsorbție parțială pe pereții fiolei. • Factori umani: <ul style="list-style-type: none"> ✓ tehnică defectuoasă de administrare: prea puțin produs, tamponare energetică după injectare, sângerare; ✓ erori de citire. <p>NOTĂ: O reacție negativă la PPD sugerează o afecțiune netuberculoasă, dar nu exclude diagnosticul de TB.</p>
Reacții fals-pozitive	<ul style="list-style-type: none"> • Pot fi cauzate de: <ul style="list-style-type: none"> ✓ tehnica sau citirea defectuoasă (interpretarea reacțiilor nespecifice, injectarea subcutană a tuberculinei); ✓ alte infecții micobacteriene netuberculoase (atipice); ✓ vaccinarea BCG; ✓ efectul booster; ✓ reacții încrucișate cu alte antigene bacteriene (de exemplu, ASL-O în cantitate mare).
Contraindicații	<ul style="list-style-type: none"> • Testul tuberculinic nu are contraindicații. • Se recomandă amânarea efectuării testului în caz de: <ul style="list-style-type: none"> ✓ 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 tuberculinei.
-----------------------------	---

Tabelul 7. Diagnosticul diferențial între alergია organismului la infecția naturală și cea postvaccinală. [43]

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 [8, 20, 21, 23, 25, 27, 29, 32, 42, 43, 62, 67, 69]

Caseta 17. 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.
- 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 speciemenelor non-respiratorii specifice (ganglioni limfatici și alte țesuturi) la copiii cu suspexie la TB extrapulmonară.

Xpert MTB/RIF trebuie utilizat în mod preferențial ca test de diagnostic inițial la examinarea speciemenelor lichidului cefalorahidian la copii cu suspexie la meningita TB.

Caseta 18. 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.
- 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 Neciporencu, 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 oftalmologică.
- 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.

Tuberculoza Sistemului Nervos Central

- IDR Mantoux 2UT.
- HRCT cerebral.
- 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 marcherii 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 19. Recomandări pentru culegerea anamnezei. [21, 28, 42, 43, 53, 69]

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 mucoasă, 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 parenchimoase 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 20. Examenul obiectiv în TB [21, 28, 42, 43, 53, 69]

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, cripitante 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 kerato-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 interscapulovertebrale, 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 21. 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;
- ✓ 1 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	<ul style="list-style-type: none"> • 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 dilatată, cu matitate sau submatitate la percuție și diminuarea sau absența murmurului vezicular la auscultație. • Radiografia pulmonară arată o opacitate pleurală, cu limita superioară concavă în sus. Existența unui revărsat lichidian mic poate fi vizualizată cel mai adesea 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 epansamentele 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. 	<ul style="list-style-type: none"> • 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 epitelioidice gigante. • Lichidul pleural este un exsudat, conținând mai mult de 3g proteine/dl. • Conținutul glucozei în lichidul 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 	<ul style="list-style-type: none"> • Culturile pozitive din lichidul pleural nu depășesc 10%. • Microscopia la BAAR mai frecvent este negativă. • Xpert MTB/RIF a lichidului pleural are sensibilitatea moderată.

		celule/mm ³ din care peste 80% sunt limfocite.	
TB ganglionilor limfatici (limfadenita tuberculoasă)	<ul style="list-style-type: none"> • 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. 	<ul style="list-style-type: none"> • Examenul histologic indică leziuni granulomatoase. La pacienții infectați cu HIV nu se evidențiază, de obicei, granuloame. 	<ul style="list-style-type: none"> • 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)	<ul style="list-style-type: none"> • Implică frecvent doi sau mai mulți corpi vertebrali adiacenți. <p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 corpurilor 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 	<ul style="list-style-type: none"> • Puncția aspirativă a abcesului sau biopsia osoasă confirmă etiologia tuberculoasă, deoarece culturile sunt, de obicei, pozitive și modificările histologice sunt foarte caracteristice. 	<ul style="list-style-type: none"> • Frotiurile, cultura sau testele moleculare genetice sunt, de obicei, pozitive.

<p>Tuberculoza osteoarticulară</p>	<p>tumori.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sunt afectate cel mai frecvent articulațiile solicitate gravitațional (intervertebrale, coxofemorale și tibiofemorale - în această ordine). • <i>Cel mai frecvent</i> se prezintă ca o monoartrită de intensitate, asemănătoare cu monoartrita reumatismală, dar semnele generale sunt de impregnare bacilară. • <i>Durerea</i> 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. • <i>Semne radiologice:</i> flu al conturilor, mai ales la <i>copil</i>; semne de distrucție cartilaginoasă și osoasă. • <i>În stadii avansate:</i> distrucții cartilaginoase complete; distrucții osoase foarte importante; ligamente relaxate; extremitățile osoase sunt subluxate. 	<ul style="list-style-type: none"> • Lichid sinovial inflamator (turbure, numărul de leucocite crescut). • <i>Examenul</i> histopatologic evidențiază granulomul tuberculos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Examenul microscopic și cultural pot fi pozitive. • Testele molecular- genetice din <i>aspiratul</i> lichidului sinovial. <p>NOTĂ: Sensibilitatea acestor teste în biopsia țesuturilor sinoviale este mai mare.</p>
<p>Tuberculoza sistemului nervos central (meningita tuberculoasă și tuberculomul)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 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 hidrocefalei. Se dezvoltă vasculită cu ocluzii arteriale sau venoase. <p>NOTĂ: În mod caracteristic, afecțiunea are o evoluție de una sau două săptămâni, o evoluție mai lungă decât cea a meningitei bacteriene.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aspecte imagistice ale meningitei TB: infiltrarea 	<p>Examinarea lichidului cefalorahidian (LCR) relevă:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 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 	<ul style="list-style-type: none"> • BAAR sunt vizualizați pe frotiul direct efectuat din sedimentul LCR în doar 20% din cazuri, dar punțiile lombare repetate cresc frecvența identificării. • Culturile din LCR sunt diagnostice în până la 80% din cazuri. • Testele molecular-genetice pot fi pozitive.

	<p>cisternelor de la bază (apare în primele luni ale bolii, determină o priză de contrast intensă și omogenă a cisternelor de la bază, extinsă la nivelul scizurilor silviene și a șanțurilor corticale).</p> <ul style="list-style-type: none"> 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. 	<p>glucozei și clorurilor;</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ reacția Pandi pozitivă; ✓ formarea pânzei de fibrină - „pânză de păianjen”. 	
Tuberculoza genito-urinară	<ul style="list-style-type: none"> 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: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Polakiuria; ✓ Disuria; ✓ Hematuria; ✓ Durerea în flanc. <p>Totuși, pacienții pot fi asimptomatici, iar boala poate fi descoperită doar după ce s-au constituit leziuni distructive severe ale rinichilor.</p> <ul style="list-style-type: none"> Urografia i/v este utilă pentru diagnostic. 	<ul style="list-style-type: none"> 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. 	<ul style="list-style-type: none"> 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	<p>Forma comună este TB peritoneală și a nodulilor limfatici, urmată de localizările în intestinul subțire și cec.</p> <ul style="list-style-type: none"> Manifestări frecvente la debut: <ul style="list-style-type: none"> ✓ durerea abdominală, uneori similară celei asociate cu apendicita; ✓ diareea; ✓ constipația; 	<ul style="list-style-type: none"> 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. 	<ul style="list-style-type: none"> Cultura și testele molecular-genetice ale biopateilor peritoneale sunt deseori pozitive. Cultura și testele molecular-genetice ale lichidului peritoneal sunt adesea negative.

	<ul style="list-style-type: none"> ✓ hematochezia; ✓ palparea unei formațiuni abdominale; În afectarea peretelui intestinal: ✓ febră; ✓ scăderea ponderală; ✓ transpirații nocturne. <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>NOTĂ: CT poate avea prezentări variate, dar prezintă implicarea difuză și mărirea ganglionilor limfatici.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Laparoscopia sau laparotomia prezintă implicarea peritoneală difuză. • Lichidul peritoneal exudativ: <ul style="list-style-type: none"> ✓ gradientul de albumină ascita/ser de <1,1 g/dl; ✓ concentrație scăzută de glucoză și LDH; ✓ predominarea limfocitelor; ✓ adenzin-dezaminază (ADA) crescută. 	
<p>Tuberculoza pericardică, pericardita tuberculoasă</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 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. 	<ul style="list-style-type: none"> • Revărsatul, evidențiat pe radiografia toracică, este de natură exudativă și are un număr mare de leucocite (predominant mononucleare); <ul style="list-style-type: none"> ✓ proteine lichid/proteine ser >0,5; ✓ LDH lichid/LDH ser >0,6; ✓ glucoza scăzută față de cea din ser; ✓ adenzindeaminaza (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 bioptice de pericard, 	<ul style="list-style-type: none"> • 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.

		cu prezenta granuloamelor, pozitiv la circa 70% din cazuri.	
--	--	---	--

Tabelul 9. Criterii de diagnostic în TB copilului (de suspiciune, probabilitate și de certitudine) [21, 43, 67, 69]

<p>➤ De suspiciune:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. •
<p>➤ De probabilitate:</p> <p><i>Un caz suspect la care se adaugă:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.
<p>➤ De certitudine:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Xpert MTB/RIF pozitiv • Identificarea <i>Mycobacterium tuberculosis complex</i> prin culturi.

*Microscopia pozitivă pentru BAAR poate fi realizată și de alți germeni acido-alcoolo-rezistenți.

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: <ul style="list-style-type: none"> ✓ 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)		R	O	O
Examenul radiologic al organelor abdominale sau genito-urinare cu contrast	Semne sugestive pentru procese inflamatorii cu/sau fără destrucție	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; <ul style="list-style-type: none"> ✓ 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
Testul cutanat la tuberculină - în cazul în care organismul este infectat cu MBT, injectarea intradermică a 2UT PPD produce o reacție inflamatorie, dovadă a	Negativă: <ul style="list-style-type: none"> ✓ prezența numai a unui punct la locul inoculării tuberculinei; ✓ prezența hiperemiei; ✓ prezența papulei până la 4 mm (inclusiv) la cei nevaccinați și 	O	R	O

<p><i>hipersensibilității de tip întârziat – hipersensibilitate tuberculinică. [36]</i></p>	<p>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.</p>			
<p>HRCT este indicată în cazul:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. necesității diagnosticului diferențiat; 2. aprecierii necesității tratamentului chirurgical; 3. suspjeciei TB P, TB EP sau TB generalizate; 4. statut HIV pozitiv al suspectului. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 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
<p>FBSD se efectuează pentru:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. vizualizarea și aprecierea stării mucoasei bronșice; 2. prelevarea de probe pentru examinarea ulterioară: citologică, microbiologică, micologică; 3. biopsia mucoasei bronșiale; 4. efectuarea lavajului bronșial; 5. diagnosticul diferențial cu alte patologii; 6. tratamentul unor complicații. 	<p>FBSD identifică extinderea (difuză sau parțială) și gradul procesului inflamator:</p> <p>Gradul I – mucoasa bronșică roză-pal, acoperită cu mucus, nu sângerează, submucos se vizualizează desenul vascular evidențiat;</p> <p>Gradul II – mucoasa bronșică hiperemiată, îngroșată, sângerează, este acoperită de secret purulent sau mucopurulent;</p> <p>Gradul III – mucoasa bronșică și a traheei este îngroșată, violacee, sângerează ușor, este acoperită parțial, iar unele bronșii sunt pline de conținut purulent.</p>	R	O	O
<p>Hemoleucograma permite aprecierea activității procesului patologic, evidențiază prezența sindromului policitemic.</p>	<p>Modificările în hemoleucogramă:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 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; 	O	O	O

	✓ sindrom policitemic (creșterea numărului de eritrocite; viscozității sanguine, majorarea nivelului hemoglobinei și hematocritului, diminuarea VSH).			
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
Coagulograma se efectuează bolnavilor cu procese distructive masive, hemoragii pulmonare sau hemoptizie.	Nivelul deviat al indicilor coagulării sangvine.	-	R	O
Testul la markerii 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 p 24 - pozitiv	O	O	O
Analiza histologică a fragmentelor de țesut în cazul suspjecției TB EP (afectarea sistemului genito-urinar, ficatului etc.)	Depistarea granuloamelor caracteristice pentru procesul tuberculos	-	-	O
Investigațiile paraclinice	Semnele sugestive pentru TB	Nivelul acordării asistenței medicale		
		AMP	Nivelul consultativ	Staționar
Testul ADA (adenozin-dezaminaza) în cazul suspjecției pleurezic 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: <ul style="list-style-type: none"> ✓ 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

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 pestrîț cu predominarea unor sau altor semne clinice.

Tablelul 11. Diagnosticul diferențial al opacităților hilare [69, 70, 73]

Substrat morfologic	Afecțiune	Elemente de diferențiere
Vasculare	Variante anormale ale arterei sau venei pulmonare principale. Vase pulmonare ectatice. Șunturi stînga/dreapta (DSV/ DSA) Hipoplazia pulmonară cu aneurismul arterei pulmonare principale.	Examen radiologic, HRCT cu contrastare. Ecocardiografie Doppler.
Ganglionare (adenopatiile hilare)	<i>Boli infecțioase:</i> bacteriene, virale, bacterii atipice, micotice și parazitare.	Examen microbiologic Remitere rapidă sub tratament etiologic
	<i>Tumorale:</i> bronhopulmonare primitive, metastatice, limfomul Hodgkin, leucemii.	Bronhoscopie Examen histopatologic Examen hematologic
	<i>Sarcoidoza</i>	Afectare concomitentă cutanată, oculară, osteoarticulară, neurologică Angiotensinconvertaza Biopsii diverse
	<i>Fibroza interstițială difuză</i>	Clinic: dispnee progresivă și febră. Sindrom funcțional respirator restrictiv. Biopsia pulmonară, lavajul bronho-alveolar (LBA) au un aspect caracteristic.
Infecții bronho-pulmonare	<i>Hemosideroza pulmonară idiopatică</i>	Hemoptizii repetate, anemie feriprivă cronică și fibroză interstițială difuză. În spută și în lichidul de LBA se evidențiază siderofage.
Infecții bronho-pulmonare	<i>Pneumonii cu localizare hilară și perihilară</i>	Examen microbiologic. Remitere rapidă sub tratament etiologic.

Opacități proiectate în hil prin suprapunerea unor structuri anatomice de vecinătate	<i>Tumori mediastinale</i> <i>Hipertrofie de timus</i> <i>Anevrism de aortă ascendentă</i> <i>Deformări vertebrale</i>	Bronhoscopie. Ecocardiografie Doppler. Examen radiologic în 2 incidențe. HRCT.
---	---	---

Caseta 22. Diagnostic diferențial [3, 28, 29, 34]

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	<ul style="list-style-type: none"> ✓ angine repetate în anamneză; ✓ perioade de remisie îndelungată (tonsilita cronică); ✓ examenul cavității bucale: amigdale hipertrofiate, acoperite cu exsudat pultaceu albicios, cremos, punctiform; sialoree; ✓ examenul ganlionilor limfatici regionali: măriți în dimensiuni, dureroși la palpare.
Reumatism	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 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	<ul style="list-style-type: none"> ✓ dureri apărute pe nemâncate sau postprandial; ✓ fenomene dispeptice; ✓ hepatomegalie; ✓ dureri la palpare. <p>NOTĂ: Diagnosticul trebuie completat prin efectuarea colecistografiei, sondajului duodenal, investigațiilor de laborator.</p>
Pielonefrită	<ul style="list-style-type: none"> ✓ diagnosticul se stabilește în baza examenului instrumental și de laborator. <p>NOTĂ: De importanță primordială este efectuarea examenului microbiologic al urinei la flora nespecifică.</p>
Hipertireoză	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 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.

<p>Invazii parazitare (Helmintiaze)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ greață, vomă; ✓ bruxism; ✓ sialoreie; ✓ discomfort în regiunea epigastrală; ✓ temperatură normală; ✓ eozinofilie marcată; ✓ infiltrate eozinofilice în plămâni. <p>NOTĂ: Pentru confirmarea diagnosticului este necesar de efectuat analiza serologică la parazitoze intestinale; examenul maselor fecale la ouă de helminți.</p>
<p>Subfebrilitate de durată</p>	<p>Infecții cronice:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ subfebrilitate cu caracter monoton; ✓ mai frecvent la copiii predispuși la reacții alergice; după suportarea infecțiilor banale; după vaccinări profilactice. <p>Intoxicație tuberculoasă:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ curba de temperatură cu caracter dezechilibrat pe parcursul zilei. <p>NOTĂ: Termoneuroza este o variantă a vegetodistoniei.</p>
<p>Pneumonii</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ debut acut; ✓ febră; ✓ leucocitoză; ✓ răspuns bun la tratament antibiotic; ✓ evoluție radiologică favorabilă; <p>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).</p>
<p>Bronșiectazii</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 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. <p>NOTĂ: Necesită examen bronhoscopic completat ulterior de examenul prin HRCT.</p>
<p>Cancer pulmonar</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ imagine radiologică cavitară/nodulară. <p>NOTĂ: Este obligatoriu examenul bronhoscopic, completat ulterior de examenul prin HRCT.</p>
<p>Abces pulmonar</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ tuse cu expectorații purulente în cantitate mare; ✓ imagine radiologică cavitară; ✓ leucocitoză. <p>NOTĂ: Necesită examen bronhoscopic, completat ulterior de examenul prin HRCT.</p>
<p>Astm bronșic</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ debutează 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 accesele nocturne și/sau matinale; ✓ eozinofilie sangvină și/sau în spută;

	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 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 12. 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 seropurulente
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 13. 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 ≥ 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 Pandey	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 14. Elemente de diagnostic diferențial în pleurezia TB [3, 4, 20, 28, 34, 48]

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 <i>sau</i> 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 <i>sau</i> 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
Micoplasma	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 eritromicină
Virală	Acut Durere Toracice după Sindrom viral	Lichid puțin, localizat unilateral Infiltrat pulmonar (±)	Seros Până la 6000 Mononucleare	32-49	700	Egală	Serologie pozitivă	Resorbție rapidă

		Adenopatie hilară (±)						
Parapneumonică	Pneumonie	Lichid moderat De aceeași parte Tendință spre închistare	Tulbure sau purulent 20000 (200-100000) pn	45	1000	0,40	Hemocultură	Supurație bacteriană Lichid ph mic Glucoză Lactatdehidrogenază
Neoplazică	Principala 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 Hemoragic 5000 Mononucleare	35-55	600	Egală sau 0.60 (3,9 mmol/l)	Acid hialuronic în lichid	Examen histologic fragment Acid hialuronic

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 [8, 13, 21, 23, 27, 51, 69]

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

C.2.4.5. Criteriile de spitalizare

Tabelul 15. Spitalizarea și externarea pacienților cu tuberculoză în staționarele de fiziopneumologie

<i>Criterii pentru spitalizare</i>	<i>Criterii pentru externare</i>
<ul style="list-style-type: none"> 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 toleranța dificilă la medicamentele antituberculoase, tratamentul se va efectua integral în condiții de staționar. 	<ul style="list-style-type: none"> Lichidarea sindromului de impregnare infecțioasă. Lichidarea sindromului bronhopulmonar. Conversia sputei.
<i>Internarea bolnavilor se va realiza în:</i>	<i>Prin intermediul:</i>
Instituția medicală:	
<ul style="list-style-type: none"> Secția copii, IMSP SCMF, municipiul Chișinău 	<ul style="list-style-type: none"> Secția consultativă a IMSP IFP „Chiril Draganiuc”; Ftiziopneumologul din cadrul AMT-urilor.

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 75).

Caseta 26. *Particularitățile schemei terapeutice la copil [21, 26, 27, 52, 66, 67, 69]*

- 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.
- Numărul indicat în subscript după literă indica regimul (cifra 3 – regim intermitent, lipsa cifrei – regim zilnic).
- Medicamentele anti-TB combinate se vor indica în paranteze.
- Medicamentele anti-TB de linia a doua se vor indica prin cratimă. Se va respecta următoarea consecutivitate: medicamente injectabile, apoi fluorquinolonele, alte medicamente de linia a doua. Medicamentele de linia întâi se vor indica la urmă.

Caseta 28. Tratament medicamentos antituberculos: principii

- 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 întâi.

Caseta 29. Durata tratamentului medicamentos [1, 34, 36, 42, 47, 50, 56]

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

- **Faza intensivă** durează 2-3 luni, se poate prelungi la indicații clinice:
 - ✓ se administrează 4-5 preparate antituberculoase, în funcție de regimul de tratament indicat pacientului;
 - ✓ 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;

<ul style="list-style-type: none"> ✓ în cazul când rezultatul bacteriologic rămâne pozitiv după 2/3 luni, faza intensivă se va continua cu o lună de tratament. • Faza de continuare durează 4-5 luni: <ul style="list-style-type: none"> ✓ se administrează 2-3 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 6-8 luni, în unele cazuri poate fi prelungită până la 12 luni, în funcție de localizarea afecțiunii, extinderea și evoluția procesului (tabelul 2).

Caseta 30. *Tratament medicamentos antituberculos: scheme și regim*

Regimul și schemele de tratament cu medicamente antituberculoase de linia întâi li se vor indica pacienților cu tuberculoză sensibilă prezumtivă (fără rezultate TSM) sau confirmată (cu rezultate TSM) (tabelul 2).

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 16. Doze zilnice ale preparatelor antituberculoase de prima linie recomandate la copii

Preparatele antituberculoase	Doza și intervalul (mg/kg greutate corporală)	Doza maximă (mg)
Isoniazida (H)	10 (7-15) ^a	300
Rifampicina (R)	15 (10-20)	600
Pirazinamida (Z)	35 (30-40)	
Ethambutol (E)	20 (15-25)	

^aLimita superioară a intervalului pentru doza de Isoniazidă este valabilă pentru copiii mai mici; cu cât copiii cresc mai mari, limita inferioară a intervalului de dozare devine mai corespunzătoare.

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.

NOTĂ: Pe măsură ce copiii se apropie de masa corporală de 25 kg, clinicienii pot utiliza dozele recomandate pentru adulți.

Tabelul 17. Scheme și regim de administrare a tratamentului antituberculos

Tipul de pacienți	Faza intensivă	Faza de continuare
Caz nou: ✓ TB pulmonară ✓ Toate formele TB extrapulmonare cu excepția meningitei tuberculoase/ tuberculozei osteoarticulare ✓ Meningita tuberculoasă / TB osteoarticulară	2HRZE 2HRZE	4HR 10HR
Caz de retratament: ✓ Recidivă ✓ Pierdut din supraveghere ✓ Eșec	2HRZE / 1HRZE	5HRE
NOTĂ: La populațiile cu niveluri ridicate de rezistență la Isoniazidă 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).		

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-positiv la diagnostic.
- Un copil care nu răspunde la tratamentul anti-TB necesită evaluare mai departe. Acest copil poate avea TB drogrezistentă, o complicație neobișnuită a TB pulmonare, o boală pulmonară de altă etiologie sau probleme cu aderența la tratament.

Tabelul 18. Tipuri de monitorizare

Tip	Modalitate/ frecvența
Monitorizarea clinică	<p>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.</p> <p>În timpul fazei de continuare - lunar și la necesitate, în caz de indicații medicale.</p>
Aderența la tratament și toleranța	<p>Se va aprecia zilnic de către personalul care asigură DOT sau de către medic, după caz.</p> <p>Personalul care asigură zilnic tratamentul direct observat (DOT) semnalează medicului MF și/sau FP despre orice probleme medicale depistate la pacient între consultări.</p>
Monitorizarea microbiologică	Vezi Tabelul 18.
Evaluarea masei corporale	La inițierea tratamentului, apoi lunar (sau la necesitate, după caz).
Evaluarea înălțimii	La inițierea tratamentului (pentru aprecierea IMC).
Monitorizarea radiologică	<ul style="list-style-type: none"> ✓ La inițierea tratamentului; ✓ La finele fazei intensive; ✓ La finele tratamentului. <p>NOTĂ: În unele cazuri, la necesitate, după indicații medicale, în funcție de severitatea și dinamica procesului.</p>
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 19. Monitorizarea microbiologică

Tip pacient	Perioada de examinare	Pașii pentru examinare:
Caz nou	2 luni	<ul style="list-style-type: none"> • 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 metoda culturală (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.

	3 luni	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • 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”.
	6 luni / finalizare de tratament	<ul style="list-style-type: none"> • 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”; • În cazul prelungirii tratamentului mai mult de 6 luni, examinările microbiologice se vor efectua după indicațiile medicale.
Retratament:	3 luni	<ul style="list-style-type: none"> • 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.
	4 luni	<ul style="list-style-type: none"> • Se va repeta examenul microscopic și cultural (analogic examinărilor de la 2 luni), dacă cel puțin un rezultat al examenelor efectuate la trei luni a avut rezultat pozitiv.
	6 luni	<ul style="list-style-type: none"> • 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”.
	8 luni / finalizare de tratament	<ul style="list-style-type: none"> • 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

		<p>examenul prin cultură (metoda MGIT);</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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”; • În cazul prelungirii tratamentului mai mult de 8 luni, examinările microbiologice se vor efectua după indicațiile medicale.
<p>NOTĂ: Dacă examenul microscopic este negativ, dar procesul specific progresează, atunci se va proceda ca în cazul examenului microscopic pozitiv.</p>		

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 Isoniazidă, Rifampicină sau Pirazinamidă. 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 Etambutolului 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 din Grupul 2 (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 20. Evaluarea rezultatelor de tratament pentru cazurile cu TB sensibilă [71]:

Categorie	Descriere
-----------	-----------

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 criteriile 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 examenul 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. <ul style="list-style-type: none"> ✓ 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: <ul style="list-style-type: none"> ✓ 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 cărui 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* [67, 69]

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

Meningita tuberculoasă:

- ✓ Ethambutolul va fi înlocuit cu Amikacină*.
- ✓ Corticoizii se recomandă de rutină, cu excepția cazurilor cu rezistență la medicamente.
- ✓ Tratamentul unui pacient cu presupusa meningită TB MDR este complicat, deoarece multe medicamente de linia a doua nu au o penetrare adecvată în LCR.
- ✓ Isoniazida, Pirazinamida, Protionamida*/Etionamida și Cicloserina - toate au o bună penetrare în lichidul cefalorahidian.
- ✓ Kanamicina*, Amikacina și Streptomicina* penetrează în SNC numai în prezența inflamației meningeale. Pătrunderea Capreomicinei este mai puțin studiată și nu este bine determinată.
- ✓ Fluorochinolonele au penetrare în LCR variabilă, Moxifloxacina este considerată a avea o mai bună penetrare în baza studiilor pe animale.
- ✓ Linezolidum penetrează în SNC și a fost utilizat în tratamentul meningitei.
- ✓ Imipenem are penetrare bună în SNC, dar copiii cu meningită tratați cu Imipenem pot

- avea rate ridicate de convulsii, astfel, Meropenem este preferat pentru meningita la copii.
- ✓ Acidul Para-aminosalicilic și Etambutolul au penetrare slabă sau nu penetrează în SNC.
- ✓ Nu există date privind penetrarea în sistemului nervos central a Clofaziminei* sau Clarithromicinei.

Tuberculoza osteoarticulară

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

Pericardita tuberculoasă

- ✓ Se recomandă terapie standardizată cu asocierea corticoterapiei; excepție - cazurile cu rezistență la medicamente.

Tuberculoza ganglionilor limfatici periferici

- ✓ Datorită penetrației dificile a medicamentelor antituberculoase la nivelul maselor cazeoase (caracteristica morfopatologică a leziunilor din TB ganglionară), tratamentul poate fi prelungit până la 9 luni.
- ✓ La necesitate, se va asocia tratamentul local.
- ✓ În cazul ganglionilor limfatici mari, fluctuanți se recomandă tratament chirurgical.

Empiemul tuberculos

- ✓ Necesită asocierea tratamentului medicamentos antituberculos cu cel chirurgical.

C.2.5.3. Tuberculoza drogrezistentă

Caseta 36. Tuberculoza drogrezistentă: principii generale

- Tuberculoza drogrezistentă include cazurile cu tuberculoză monorezistentă, polirezistentă, multidrogrezistentă, rezistență extinsă.
- Diagnosticul pentru cazurile de tuberculoză cu drogrezistență se va confirma în baza rezultatelor TSM.
- În tratamentul pacienților cu TB DR se utilizează medicamente mai puțin active, mai greu tolerate, mai scumpe și cu reacții adverse mai frecvente. Tratamentul TB DR la copii se conduce de aceleași principii și utilizează aceleași medicamente de linia a doua ca și în tratamentul la adulți, deși duratele optime de regimuri nu sunt cunoscute.
- Copiii cu TB MDR sunt tratați într-un mod similar ca adulții cu TB MDR. Mai frecvent nu este posibilă confirmarea bacteriologică a TB și TSM, astfel încât indicarea tratamentului empiric adesea este necesar pentru copiii cu diagnosticul prezumtiv de TB MDR.
- 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)

C.2.5.3.1. Tuberculoza mono/polirezistentă

Caseta 37. Durata tratamentului antituberculos pentru tuberculoza cu mono/polirezistență [50]

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

- ✓ Faza intensivă: de la 2 la 6 luni, în funcție de schema recomandată și răspunsul clinic;
- ✓ Faza de continuare: de la 4 la 12 luni, în funcție de schema recomandată.

Durata totală de tratament: de la 6 la 18 luni, în funcție de schema și regimul recomandat.

Caseta 38. Tratament antituberculos pentru TB cu mono/polirezistență: scheme și regim

Pacienții cu mono- și polirezistență vor fi tratați conform regimurilor de tratament, reieșind din tipul rezistenței. (Tabelul nr.16)

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

Tabelul 21. Scheme și regim de tratament pentru tuberculoza cu mono/polirezistență [50]

Tip de drogrezistență	Schema /regimul de tratament recomandat	Durata tratamentului (nr. luni)	Comentarii
H (±S)	R, Z și E (+/- FQ)	6 – 9	-
H și E (+/- S)	R, Z, Am și FQ	9 – 12	În cazurile grave, cu procese extinse, se recomandă administrarea Amikacinei timp de 3 luni.
H, E, Z, (±S)	R, FQ, + Eth, + un preparat injectabil de linia a doua în primile 2 - 3 luni (+/- Z)	18	Un curs mai mare (6 luni) cu un medicament antituberculos injectabil de linia a doua poate consolida regimul pentru pacienții cu procese extinse; În cazul în care rezultatele examenelor prin cultură se păstrează pozitive mai mult de două luni, se va repeta TSM la medicamentele anti-TB de prima și a doua linie.
R mono – sau polirezistența	Schema și regimul complet pentru tratamentul TB MDR + H (tabelul 16).		

Caseta 39. Monitorizarea și evaluarea rezultatelor de tratament, TB mono/polirezistentă

Monitorizarea, supravegherea tratamentului și evaluarea rezultatelor de tratament se va efectua analogic tuberculozei sensibile, în cazurile când schemele de tratament vor conține doar medicamente antituberculoase de linia întâi, și analogic tuberculozei multidrogrezistenței, în cazurile când schemele de tratament vor conține și medicamente antituberculoase de linia a doua.

C.2.5.3.2. Tuberculoza multidrogrezistentă și tuberculoza extinsă [26, 27, 38, 40, 48, 63, 66, 67, 69]

Caseta 40. Risc major pentru TB DR/MDR

Pentru a facilita orientarea clinică rapidă este necesar de a identifica persoanele care sunt cu risc spoirt pentru TB DR/MDR.

Bolnavi TB cu risc major pentru TB DR/MDR	Persoane cu risc major pentru TB DR/MDR
<ul style="list-style-type: none"> Eșec din retratament cu medicamente anti-TB de linia întâi; Caz nou de tuberculoză care provine din contactul cu TB MDR; Eșec din caz nou la tratament cu medicamente anti-TB de linia întâi; 	<ul style="list-style-type: none"> Contactii cu bolnavii TB DR/ MDR; Persoane HIV-infectate; Comorbidități care favorizează tranzitul intestinal rapid sau malabsorbția; Rezidenți din cadrul instituțiilor cu prevalență înaltă la TB DR: al instituțiilor

<ul style="list-style-type: none"> • 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. 	<p>specializate FP, închisori, aziluri etc.</p>
<p>NOTĂ: În cazul pacienților cu o probabilitate înaltă a TB MDR este necesară inițierea unui regim de tratament empiric pentru TB MDR.</p>	

Caseta 41. Dificultăți la indicarea tratamentului: [26, 27]

- prezența rezistenței medicamentoase extinse;
- prezența intoleranței la medicamente;
- tratamentul anterior cu preparate de linia a II-a;
- incomplianța pacientului la tratament;
- prezența co-morbidităților.

Caseta 42. Durata tratamentului antituberculos pentru TB MDR/XDR

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

Faza intensivă: 6 - 8 luni, în funcție de schema recomandată cu prelungirea după indicații clinice;

Faza de continuare: de la 12 la 16 luni, în funcție de schema și regimul recomandat;

Durata totală de tratament: până la 20 de luni pentru cazurile noi cu TB MDR și până la 24 de luni, în cazurile MDR TB cu retratament și tuberculoză cu rezistență extinsă.

Caseta 43. Scheme și regim pentru tuberculoza multidrorezistentă

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 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.

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 44. Formarea regimurilor de tratament pentru TB MDR

Principii	Comentarii
<p>Utilizarea unui injectabil (din grupul B) Kanamicina* (sau Amikacina) Capreomicina</p>	<p>Streptomicina* nu este recomandată, deoarece are o rată înaltă de rezistență.</p>

Fluorquinolone de ultima generație (din grupul A) Levofloxacina Moxifloxacina	În cazul confirmării rezistenței la Levofloxacinum, se va utiliza Moxifloxacina . ✓ Moxifloxacina va fi evitată, pe cât este de posibil, în cazul utilizării Bedaquilinei* , Delamanidei* , Clofazeminei*
Adăugarea medicamentelor din grupul C Etionamida Cicloserina Linezolida* Clofazimina*	Se vor utiliza două sau mai multe medicamente anti-TB din grupul C. ✓ Se vor lua în considerație condițiile speciale (reacții adverse, comorbidități etc.). ✓ Rezultatele TSM pentru medicamentele anti-TB din grupul C nu sunt reprezentative.
Adăugarea medicamentelor din grupul D Subgrupul D1 Pirazinamida Etambutol Isoniazida în doze mari	✓ Pirazinamida este cel mai frecvent medicament utilizat. Pirazinamida nu va fi utilizată în cazul intoleranței sau prezenței rezistenței. În cazul în care rezistența la Pirazinamida nu este cunoscută, va fi adăugată cu condiția că pacientul a primit Pirazinamida în trecut. ✓ Etambutolul și Isoniazida pot fi adăugate în anumite condiții, în funcție de TSM.
Adăugarea medicamentelor din Subgrupul D2 Bedaquilina* Delamanida* Subgrupul D3 Acidul para-aminosalicilic Imipenem/Cilastatin (sau Meropenem) Amoxicilina/Acid clavulanic	✓ Se vor utiliza în cazul când patru dintre medicamentele din grupurile A-C nu sunt efective. ✓ În caz că este necesar de a adăuga medicamente anti-TB din grupul D2, D3, se recomandă de a adăuga două sau mai multe. ✓ TSM pentru acest grup de medicamente anti-TB nu este standardizat.

Tabelul 22. Scheme și regim de tratament pentru tuberculoza multidrogrezistentă și tuberculoza extinsă

Tip rezistență*	Regim	Schema	Durata
RR, HR, HRE, HRS	I	Cm-Lfx-Eto-Cs-Z-E Lfx-Eto-Cs-Z-E	6 – 8 luni 10 – 16 luni
HRES	II	Cm**-Lfx-PAS-Eto-Cs-Z Lfx-PAS-Eto-Cs-Z	8 luni 10 – 16 luni
HRES Q și alt preparat de linia a II-a cu excepția aminoglicozidelor	III	Cm-Mfx-Eto-Cs-PAS-Lzd-Z	18 – 24 de luni
HRES Q Cm/Am	IV	8Cm și 16Cm ₃ , Mfx-Cs-PAS-Lzd-Z 8Cm și 16Cm ₃ Mfx-Cs-PAS- Amx/Clv- Imi/Cls***-Z	24 de luni
NOTĂ: În cazul în care E este sensibil, acesta va fi inclus în schemele de tratament. ** În regimul II poate fi admisă administrarea Cm pe o durată de până la 10 luni. *** În regimul IV Imp/Cls + Amx/Clv va fi administrat pe o durată de până la 10 luni.			

**** În funcție de rezultatele TSM, în regimul IV de tratament vor fi adăugate preparatele din grupa a V-a cu respectarea principiilor de tratament al TB XDR.

Tabelul 23. Monitorizarea tratamentului TB MDR/XDR [34, 37, 50]

Monitorizarea	Frecvența recomandată
Monitorizarea clinică	<p>În timpul fazei intensive – zilnic, dacă pacientul este spitalizat, și cel puțin o dată pe săptămână, dacă urmează tratament în condiții de ambulatoriu, până cand tratamentul va fi bine tolerat de către pacient (stabilizat).</p> <p>După ce pacientul este stabilizat - de două ori pe lună sau lunar.</p> <p>În timpul fazei de continuare – lunar și la necesitate, în caz de indicații medicale.</p>
Aderența la tratament și toleranța	<p>Se va aprecia zilnic de către personalul care asigură DOT sau de către medic, după caz.</p> <p>Personalul care asigură zilnic tratamentul direct observat (DOT) semnalează medicului MF și/sau FP despre orice probleme medicale apărute la pacient între consulturi (Anexa 4 – 9; 14 – 15).</p>
Monitorizarea microbiologică	Vezi tabelul 13, 14.
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	<p>La inițierea tratamentului;</p> <p>La fiecare 3 luni, pe toată durata tratamentului.</p>
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. (Anexa 4 – 9; 14 – 15).

Tabelul 24. Monitorizarea microbiologică a tratamentului TB MDR/XDR

Perioada de examinare	Frecvența examinării	Examinarea microbiologică, pașii:
0 luni	La inițierea tratamentului pentru MDR TB	<ul style="list-style-type: none"> • Examenul microbiologic; • Examenul prin cultură (metoda MGIT); • Aprecierea TSM pentru medicamentele anti-TB, linia a II-a.

2 - 6/8 luni	Lunar, pe parcursul fazei intensive	<ul style="list-style-type: none"> • Examenul microbiologic; • Examenul prin cultură (metoda LJ); • TSM pentru medicamentele anti-TB de linia a II-a se va efectua din fiecare cultură pozitivă.
7/9 – 18/24 de luni	O dată la 3 luni	<ul style="list-style-type: none"> • Examenul microbiologic; • Examenul prin cultură (metoda LJ); • TSM pentru medicamentele anti-TB de linia a II-a se va efectua din fiecare cultură pozitivă.

Caseta 45. 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

Monitorizarea	Frecvența recomandată
Creatinina serică	<ul style="list-style-type: none"> ✓ La inițierea tratamentului, apoi lunar (dacă este posibil) pe durata administrării medicamentului anti-TB injectabil. ✓ O dată la trei săptămâni, la pacienții HIV infectați, diabetici și alți pacienți cu risc major.
Potasiu seric	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Lunar (pe durata administrării medicamentului anti-TB injectabil). ✓ O dată la trei săptămâni, la pacienții HIV infectați, diabetici și alți pacienți cu risc ridicat.
Magneziu și calciu seric	<ul style="list-style-type: none"> ✓ În caz de hipokaliemie, se va verifica concentrația în sânge a magneziului și calciului. ✓ La inițierea tratamentului, apoi lunar (dacă este administrată <i>Bedaquilina</i>*). ✓ Repetați, dacă apar orice anomalii pe electrocardiogramă (ECG) (intervalul QT prelungit).
Hormonul de stimulare tiroidiană (TSH)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ La fiecare trei luni, în cazul administrării <i>Etionamidei/Protionamidei</i>* și Acidului para-aminosalicilic concomitent. ✓ La fiecare șase luni, în cazul administrării <i>Etionamidei/Protionamidei</i>* sau Acidului para-aminosalicilic separat. ✓ TSH este suficient pentru screening-ul hipotiroidismului ✓ Monitorizarea lunară a semnelor/simptomelor clinice pentru hipotiroidism.
Enzimele hepatice serice (ALT, AST)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Monitorizarea periodică (o dată la 1-3 luni). ✓ La pacienții HIV infectați se recomandă monitorizarea lunară. ✓ La pacienții care primesc <i>Bedaquilina</i>* - monitorizarea lunară. ✓ La pacienții cu hepatită virală în anamneză, etilici se vor monitoriza la fiecare două săptămâni în prima lună și apoi o dată la patru săptămâni.
Testarea la HIV	<ul style="list-style-type: none"> ✓ La inițierea tratamentului.

	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Se va repeta, dacă sunt indicații clinice.
Testul de sarcină	<ul style="list-style-type: none"> ✓ La inițierea tratamentului la femeile de vârstă fertilă și repetați, dacă este indicat.
Hemoglobina și numărul leucocitelor	<ul style="list-style-type: none"> ✓ În cazul în care se administrează <i>Linezolida</i>*, se va monitoriza săptămânal, la început de tratament, apoi lunar sau în cazul indicațiilor clinice (în baza simptomelor); există puțină experiență clinică privind utilizarea prelungită a <i>Linezolidei</i>*. ✓ Pentru pacienții HIV infectați care primesc <i>Zidovudina</i> - monitorizare lunară la început de tratament, apoi în cazul indicațiilor medicale (în baza simptomelor).
Lipaza	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Este indicată în cazul durerilor abdominale, pentru a exclude pancreatita la pacienții tratați cu <i>Linezolida</i>*, <i>Bedaquilina</i>*, D4T, ddl sau ddc. <p>NOTĂ: Inițial, <u>Lipaza</u> este recomandată la pacienții care primesc <i>Bedaquilina</i>*.</p>
Acidul lactic	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Este indicat în cazul acidozei lactice pacienților care administrează <i>Linezolida</i>* sau tratament antiretroviral (TARV).
Glucoza serică	<ul style="list-style-type: none"> ✓ În cazul în care se administrează <i>Gatifloxacina</i>*, monitorizarea glicemiei se va efectua la inițierea tratamentului, apoi lunar. ✓ Instruirea lunară a pacienților privind semnele și simptomele hipoglicemiei și hiperglicemiei.
Audiometria (test auditiv)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ La inițierea tratamentului, apoi lunar pe durata administrării medicamentului anti-TB injectabil. ✓ Întrebați pacienții despre schimbarea auzului la fiecare vizită clinică și evaluați capacitatea lor de a participa la o conversație normală.
Testele acuității vizuale	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Pacienților cărora li se administrează <i>Etambutolul</i> sau <i>Linezolida</i>* li se va efectua cel puțin un test al acuității vizuale cu diagrame Snellen și testarea vederii cromatice la inițierea tratamentului (un procent mic din populație are daltonism).
Consultare psihosocială	<ul style="list-style-type: none"> ✓ La inițierea tratamentului, pe parcursul tratamentului și la necesitate, în caz de indicații. ✓ Se va efectua de către personalul instruit în managementul psihosocial. ✓ Se va consulta psihiatrul, atunci când sunt indicații.
ECG	<ul style="list-style-type: none"> ✓ La pacienții care primesc <i>Bedaquilina</i>* se va efectua la inițierea tratamentului, apoi la 2, 4, 8, 12 și 24 de săptămâni sau mai frecvent, după indicații medicale până la finalizarea administrării tratamentului antituberculos după caz, dar în unele cazuri și în perioada de supraveghere după finalizarea tratamentului. ✓ În cazul prezenței afecțiunilor cardiace, hipotiroidismului sau tulburărilor electrolitice - mai frecvent.

Tabelul 26. Evaluarea rezultatelor de tratament al pacienților cu TB RR/MDR [26, 27, 63, 69]

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.

Categorie	Descriere
Tratament încheiat	Pacientul cu RR/MDR TB care a efectuat cura completă de tratament pentru MDR TB conform protocolului național și nu are criteriile 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: <ul style="list-style-type: none"> ✓ 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 a II-a), 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. <ul style="list-style-type: none"> ✓ 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: <ul style="list-style-type: none"> ✓ deces prin progresarea tuberculozei; ✓ deces din alte cauze.
Transfer	Pacientul <i>cu RR/MDR TB care</i> 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 46. 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
<ul style="list-style-type: none"> • Durata de supraveghere – 1 an după finalizarea tratamentului; • Periodicitatea – o dată la 6 luni. • Criterii de supraveghere activă: <ul style="list-style-type: none"> ✓ examen clinic (la fiecare vizită); ✓ microscopic (6, 12 luni); ✓ radiologic (6, 12 luni). 	<ul style="list-style-type: none"> • Durata de supraveghere – 2 ani după finalizarea tratamentului. • Periodicitatea – o dată la 6 luni. • Criterii de supraveghere activă: <ul style="list-style-type: none"> ✓ examen clinic (la fiecare vizită); ✓ microscopia și cultura (6, 12, 18, 24 de luni); ✓ radiologic (12, 24 de luni).
NOTA: În caz de necesitate, examinările pot fi efectuate mai frecvent.	

C.2.5.5. Particularități ale managementului TB MDR/XDR [26, 27, 63, 69]

Caseta 47. 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.

Evalueați 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 supporterul TB drogrezistente. Luați în considerare înlocuirea supporterului 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.

Evalueați 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 a doua linie 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 48. Conduita pacienților cu eșec terapeutic după tratamentul TB MDR:

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

Suport nutrițional.

Ameliorarea respirației. Oxigenul va fi utilizat pentru a reduce insuficiența respiratorie. În general, este indicat ca pacienții cu $pO_2 < 55$ mmHg sau $O_2Sat < 89\%$ trebuie titrați pentru a mări

O₂Sat >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.

Măsurile 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 tratamentului în tuberculoza extinsă [26, 27, 48, 61, 63, 69, 73]

Caseta 49. Particularități ale managementului tuberculozei XDR

Utilizați *Pirazinamida* și orice alt medicament din grupul 1 care poate fi eficace.

Utilizați un medicament antituberculos injectabil la care tulpina este sensibilă și luați în considerare prelungirea duratei de utilizare (12 luni sau, eventual, întregul tratament). Dacă este rezistență la toți agenții injectabili, se recomandă să utilizați medicamentul pe care pacientul nu l-a folosit anterior* sau luați în considerare proiectarea regimului fără un agent injectabil. Dacă toxicitatea este un factor restrictiv pentru utilizarea agentului injectabil și unul dintre agenții injectabili este considerat eficace, luați în considerare utilizarea formei inhalate printr-un nebulizator.

Folosiți un *Fluorochinolon* de generație superioară, cum ar fi: *Moxifloxacină*.

Utilizați toate medicamentele din grupul 4, care nu au fost utilizate pe scară largă într-un regim anterior sau orice, care, probabil, va fi eficient.

Se adaugă două sau mai multe medicamente din grupa 5 (luați în considerare adăugarea *Bedaquilinei*).

Luați în considerație adăugarea unui nou medicament experimental, eligibil, pentru a fi utilizat în cadrul sistemului de utilizare compasională, dacă politica a OMS susține utilizarea sa pentru XDR-TB.

Luați în considerație tratamentul cu *Isoniazida* în doze mari, dacă nivelul rezistenței este scăzut sau absența genei katG este documentată.

Luați în considerație chirurgia adjuvantă, în cazul în care boala este localizată.

Asigurați măsuri de control strict al infecției respiratorii în locul unde pacientul este tratat.

Luați în considerație opțiunea de tratament într-un spital, în cazul în care starea clinică a pacientului este gravă sau există comorbidități majore, sau la un adăpost, dacă starea socială a pacientului împiedică îngrijirea la domiciliul propriu.

Managementul co-infecției HIV:

Asigurați monitorizare completă și sprijin social deplin pentru a permite aderarea la tratament.

Asigurați-vă că toți pacienții au acces deplin la serviciile paliative și îngrijire la sfârșitul ciclului

de viață, cu o abordare centrată pe pacient spre ușurarea suferinței bolii și tratamentul acesteia.

NOTĂ: * Această recomandare este făcută pentru că, în timp ce precizia și reproductibilitatea DST la injectabile sunt bune, există puține date privind eficacitatea clinică a TSM. Opțiuni cu TB XDR sunt foarte limitate, iar unele tulpini pot fi afectate in vivo de un medicament injectabil, chiar dacă acestea testează rezistență in vitro.

C.2.5.7. Managementul co-infecției TB/HIV

Caseta 50. Particularitățile TB la persoanele HIV infectate [48, 62, 63, 64, 67, 69, 72]

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 [48, 62, 63, 64, 67, 69, 72]

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 fiziopneumolog (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-positivă, 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 (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.

Utilizarea DTG, LPV/r și RAL cu schemele de tratament antituberculos care conțin Rifampicina vor necesita ajustarea dozei. Utilizarea ATV/r și DRV/r nu este recomandată în combinație cu Rifampicina.

În cazurile când nu sunt posibile combinațiile cu Rifampicina, se va utiliza Rifabutina*.

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 Sulfamethoxazole/Trimethoprim 960 mg pe zi, per os, pe toată durata tratamentului antituberculos.

NOTĂ: Datele disponibile indică faptul că Sulfamethoxazole/Trimethoprim 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 Sulfamethoxazole/Trimethoprim: administrarea Sulfamethoxazole/Trimethoprim poate fi întreruptă la persoanele cu CD4 peste 350 celule/mm³ mai mult de trei 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:

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

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

Claritromicina. Claritromicina este un substrat și un inhibitor al CYP3A și are interacțiuni multiple medicamentoase cu inhibitorii de protează și inhibitorii non-nucleozidici de revers-transcriptază. Dacă este posibil, evitați utilizarea Claritromicinei la pacienții cu co-infecția TB drogrezistentă și HIV, deoarece are eficacitate slabă împotriva *Mycobacterium tuberculosis*, interacțiuni medicamentoase multiple și reacții adverse.

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 - Prednisolona 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: [49, 50, 51, 52]

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.

Medicii infecționiști din serviciile de tratament și îngrijire pentru infecția HIV sunt responsabili pentru efectuarea acestui tratament.

Terapie preventivă cu Isoniazidă pe durata cel puțin 6 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;
- copiilor care trăiesc cu HIV, cu vârsta mai mare de 12 luni, care nu au contact intradomiciliar cu un caz TB și la care în rezultatul screening-ului bazat pe simptome TB activă e puțin probabilă;
- copiilor care trăiesc cu HIV, cu vârsta mai mică de 12 luni, care au contactat cu un caz TB și la care în rezultatul examenării a fost exclusă TB activă.

Tratamentul preventiv se efectuează cu Isoniazida 10 mg/kg la copii și 5 mg/kg la adulți (doza nu va depăși 300 mg în 24 de ore), cu administrare zilnică.

Se va efectua numai după excluderea TB active și semnarea de către pacient a consimțământului informat.

Prelungirea duratei tratamentului preventiv, se va decide individual, în cazul fiecărui pacient, reieșind din riscurile clinico-epidemiologice.

Tratamentul preventiv cu Isoniazidă impune administrarea Piridoxinei (vit. 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 (Isoniazida) în timpul tratamentului preventiv nu crește riscul apariției formelor rezistente de TB la Isoniazidă.

Tabelul 27. Monitorizarea pacienților care primesc tratament antituberculos și TARV [48, 62, 63, 64, 67, 69, 72]

Evaluarea	Săptămâni				Luni									
	0	2	4	8	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Anamneșticul bolilor TB și	X													X

HIV														
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. NOTĂ: *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.2.5.8. TB în timpul sarcinii și managementul nou-născutului de la mamă cu tuberculoză [39, 69]

Caseta 57. Particularitățile tuberculozei în perioada sarcinii și alăptării [39, 48, 55, 63]:

Cele mai sensibile la infecția TB sunt femeile în primul trimestru al sarcinii, perioada postnatală timpurie și după avort. Povara TB materne și TB la femeile gravide a crescut considerabil de la începutul pandemiei HIV: în jur de 2% din mamele gravide HIV pozitive sunt diagnosticate cu TB, iar TB este o cauză principală a mortalității materne în localitățile TB/HIV endemice.

Cele mai frecvente forme de TB în perioada sarcinii sunt:

- ✓ pleurezia tuberculoasă;
- ✓ TB pulmonară infiltrativă cu distrucție;
- ✓ TB miliară.

Riscul crescut pentru nou-născuții de la mame cu TB și TB/HIV include:

- ✓ infecția și boala TB;
- ✓ transmiterea de la mamă la copil a HIV;
- ✓ nașterea prematură și greutatea mică la naștere;
- ✓ mortalitatea infantilă și perinatală;
- ✓ rămân orfani.

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. Managementul TB în timpul sarcinii

- Simptomele bolii TB la gravide sunt similare cu simptomele femeilor care nu sunt gravide, TB pulmonară fiind cea mai frecventă formă de boală.
- TB diseminată apare la 5-10% din femeile gravide care suferă de TB, iar acesta este un risc pentru TB congenitală.
- Este important ca o femeie gravidă cu TB suspectată să fie testată pentru HIV.
- La toate femeile gravide din regiunile TB/HIV endemice trebuie să fie efectuat screening-ul pentru simptomele de TB.
- TB maternă crește riscul transmiterii TB și HIV de la mamă la făt.
- Dacă TB este diagnosticată, tratamentul trebuie început imediat pentru a preveni transmiterea și a îmbunătăți rezultatele.
- Regimul, schema de tratament antituberculos la femeile gravide va include același preparat de linia I, cu excepția Streptominei, care nu este recomandată în sarcină.
- Femeile gravide HIV pozitive cu TB sunt tratate cu TARV, conform recomandărilor OMS.

Caseta 60. Particularitățile tratamentului tuberculozei în perioada sarcinii și alăptării [39, 48, 55, 63]:

TB activă în timpul sarcinii trebuie tratată, deoarece consecințele TB netratate sunt mult mai grave pentru mamă și copil, comparativ cu efectul tratamentului standard;

Este prioritară debacilarea gravidei cu TB;

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 Streptominei*;

Rifampicina poate crește metabolismul Fitomenadionei (vitamina K), generând tulburări de coagulare. Se recomandă administrarea profilactică de Fitomenadionă mamei și nou-născutului, la care mama a administrat **Rifampicina** în timpul sarcinii.

Pentru mamă:

- ✓ Fitomenadionă per oral: 10 mg/zi timp de 15 zile înainte de data preconizată a nașterii.
- ✓ Chiar și cu această profilaxie maternă, copilul are nevoie încă de Fitomenadionă administrată intramuscular, pentru a preveni boala hemoragică a nou-născutului.
- ✓ Pentru nou-născut:
- ✓ Fitomenadionă intramuscular: o singură doză - 1mg, în ziua nașterii.

Tuturor femeilor însărcinate sau care alăptează la administrarea H li se recomandă suplimentarea cu 10 - 25 mg de Piridoxină zilnic. În plus, copilul alăptat trebuie să primească Piridoxina peroral 5 mg/zi.

În cazul TB MDR :

- ✓ tratamentul cu preparatele de linia a II-a e posibil de indicat din trimestrul II de sarcină sau mai devreme, în cazul în care este pusă în pericol viața și sănătatea mamei ori a copilului;

- ✓ schema de tratament va include 3 sau 4 preparate orale a căror sensibilitate la MBT a fost dovedită, plus Pirazinamida;
- ✓ fortificarea tratamentului se va efectua după naștere, prin asocierea injectabilelor și a altor preparate;
- ✓ în sarcină trebuie evitată administrarea aminoglicozidelor (efect ototoxic la făt) și Ethionamidei (potențează sindromul dispeptic la gravide și are efect teratogen).
- ✓ **Levofloxacină**, Cicloserina 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.

În perioada de alăptare se administrează schema completă de tratament antituberculos.

În cazul TB RR/MDR este de preferat încurajarea alimentației artificiale.

Pe toată perioada de alăptare se recomandă respectarea măsurilor de control al infecției.

NOTĂ:* **Streptomicină*** nu trebuie administrată în perioada sarcinii, deoarece ea traversează bariera hemato-placentară și poate determina la făt efecte ototoxice și nefrotoxice, însă poate fi folosită cu siguranță în timpul alăptării.

Deoarece există puțină experiență sau dovezi ale utilizării Capreomicinei în timpul sarcinii, riscurile/ beneficiile la utilizarea acestuia trebuie să fie discutate cu mama.

Capreomicina poate avea, de asemenea, un risc de ototoxicitate, dar este medicamentul injectabil de alegere. Dacă un medicament injectabil nu poate fi evitat din cauza unei situații imediate, care pune viața în pericol ca rezultatul TB multi-drog-rezistente (TB MDR), opțiunea utilizării **Capreomicinei** de trei ori pe săptămână, de la început se poate considera că va reduce expunerea fătului la medicament.

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 referi, 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;

<ul style="list-style-type: none"> ✓ hepatosplenomegalie; ✓ limfadenopatie; ✓ distensie abdominală cu ascită sau ✓ un tablou clinic de „sepsis neonatal” cu TB diseminată.
<p>Diagnosticul de TB trebuie inclus în diagnosticul diferențial al:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ infecției neonatale cronice cu un răspuns slab la terapia antibacteriană; ✓ infecției congenitale; ✓ pneumoniei atipice.
<p>Cel mai important indiciu pentru diagnosticul de TB la nou-născuți este istoricul matern de TB sau de infecție cu HIV.</p> <p>Punctele critice din istoricul matern includ:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 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 fizipneumologului.

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 fiziopneumologului.
- 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 tuberculină 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 Isoniazidă (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 Isoniazida este sistat și se efectuează testul cutanat cu tuberculina. Practica uzuală este că BCG

se administrează după 2 săptămâni, dacă testul cutanat cu tuberculină 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 Isoniazida 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. Măsurile 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.2.5.9. Tratamentul TB în situații speciale

Caseta 65. Tratamentul TB în cazul asocierii cu alte patologii [2, 44, 48, 60, 63, 69]:

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 tab.);
- ✓ *Isoniazida* se administrează cu Piridoxina, 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 tab.);
- ✓ Monitorizarea creatininei se va face săptămânal, iar în cazul insuficienței renale grave, mai frecvent.

Etilism cronic, narcomanie și dereglări neuropsihice:

- ✓ E necesară consultația medicului psihiatru, narcologului.
- ✓ Încurajarea de a stopa utilizarea băuturilor alcoolice și a stupefiantelor.
- ✓ *Cicloserina* nu prezintă o contraindicație absolută la bolnavii cu afecțiuni psihice, dar administrarea ei necesită o monitorizare mai minuțioasă.
- ✓ Stările psihice grave (psihoze, tentative suicidale) necesită ajutorul serviciului psihiatric de urgență.
- ✓ Monitorizarea minuțioasă a reacțiilor adverse la medicamentele antituberculoase (clinic și de laborator).
- ✓ Terapia de substituție cu opioide, în cazul narcomaniei, contribuie la menținerea aderenței la tratamentul antituberculos.
- ✓ *Rifampicina* reduce semnificativ eficiența și concentrația *Methadonei*: doza *Methadonei* trebuie ajustată (crescută) pentru a menține un efect substitutiv. Ca alternativă, *Rifampicina* poate fi înlocuită cu *Rifabutina**, deoarece nu există date privind posibilele interacțiuni medicamentoase între *Rifabutina** și *Methadona*.

Boli hepatice:

- ✓ Preparatele cu acțiune hepatotoxică sunt considerate: Z, R, H.
- ✓ Pacienții vor face testele funcției hepatice înainte de inițierea tratamentului.
- ✓ Monitorizarea probelor ficatului, protrombina, ureea, creatinina o dată la 7-10 zile, iar la stabilizarea acestora, lunar.
- ✓ Dacă nivelul seric al transaminazelor este crescut de peste trei 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):

Două medicamente hepatotoxice (față de 3 în regimurile standard):

- 9 luni de tratament cu H, R, E
- 2 luni de tratament cu H, R, S ,E, urmate de alte 6 luni cu H,R;
- 6-9 luni de tratament cu R, Z, E.

Un medicament hepatotoxic:

- ✓ 2 luni de tratament cu H,E,S, urmate de 10 luni de tratament cu H,E.

Fără medicamente hepatotoxice:

- ✓ 18-24 de luni de tratament cu S, E, Fqx.
- ✓ 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

- ✓ *Isoniazida* 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 (vezi tab.) 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.
- ✓ *Isoniazida* în doză mare, de asemenea, are un risc înalt de convulsii și trebuie evitată la pacienții cu boli convulsive active.
- ✓ Doza profilactică a Piridoxinei propusă pentru pacienții cu risc, care primesc *Isoniazida* este de 10 - 25 mg/zi și pentru pacienții cu risc, care primesc *Cicloserina* doza Piridoxinei este de 25 mg pentru fiecare 250 mg de *Cicloserină* zilnic.
- ✓ *Isoniazida* și *Rifampicina* pot reduce acțiunea unor preparate anticonvulsive.

Caseta 66. Tratamentului adjuvant cu corticosteroizi

Corticosteroizii sunt indicați în caz de:

- ✓ Meningită tuberculoasă (toate stadiile) - terapie inițială cu corticosteroizi (*Dexametazona* sau *Prednisolona*), 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 *Prednisolona* 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 criza suprarenală.

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.2.5.10. Strategii pentru creșterea ratei de succes al 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 [34, 37, 50, 68].

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 pacientului la tratament, pentru ca acesta să urmeze întregul curs de tratament.

Non-aderența 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. Intervențiile intersectoriale pentru TB sensibilă la medicamente și TB rezistentă la medicamente: eficacitatea intervențiilor de îngrijire și suport al pacienților

1. 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].

2. 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].

3. 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:

- a) urmărirea (tragers) sau monitorizarea digitală a medicamentelor [recomandare condiționată, certitudine foarte mică a dovezilor];
- b) suport material pentru pacient [recomandare condiționată, certitudine moderată a dovezilor];
- c) suport psihologic pentru pacient [recomandare condiționată, certitudine scăzută a dovezilor];
- d) educația personalului [recomandare condiționată, certitudine scăzută a dovezilor].

4. Pacienții care urmează tratamentul de tuberculoză pot beneficia de următoarele opțiuni de tratament:

- a) 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];
- b) 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];
- c) 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].

Intervențiile de aderență la tratament:

- Educația pentru sănătate;
- Asigurarea DOT;
- Asistență socială, cum ar fi suportul material. Suport material poate fi suportul alimentar sau financiar, de ex.: mese, coșuri alimentare, suplimente alimentare, bonuri de alimentație, subvenții la transport, indemnizație de viață, stimulente pentru locuință sau bonus financiar. Acest suport abordează costurile indirecte suportate de pacienți sau de participanții acestora pentru a accesa serviciile de sănătate și, eventual, încearcă să atenueze consecințele pierderii veniturilor în legătură cu boala.
- Suport psihologic - consilierea pacientului și/sau suport în grupuri de la egal la egal;

- Tragers se referă la comunicarea cu pacientul, inclusiv prin SMS, apeluri telefonice (voce) sau vizite la domiciliu;
 - Educația personalului, ameliorarea relației pacient-medic.
- 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 [48, 53, 63, 69, 77]

- 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 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 guvernamentale.

Caseta 70. Suportul social și motivațional

Suportul social se referă la percepția persoanei și 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 patru resurse:

- ✓ **suportul informațional** se referă la orice informații utile, care ajută o persoană să 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 va ajuta să facă față provocărilor psihologice în viață;
- ✓ **suportul de companie** se referă la suportul, care face ca persoana să simtă că aparține rețelei sociale și că el/ea poate să se bazeze 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 respectarea 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 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 multidrorezistentă;

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 staționările 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 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

<p>D.1. Instituțiile de AMP</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - medic de familie; - laborant; - asistentele medicului de familie; - consilier CTV.
	<p>Aparataj, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> - tonometru; - fonendoscop; - microscop optic; - laborator clinic standard pentru determinarea: hemoleucogramei, sumarului urinei.
	<p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Atituberculoase: preparate de linia I-a și a II-a (faza de continuare), conform categoriei bolnavilor: Isoniazida, Rifampicina, Ethambutol, Ethionamida, Cicloserina, Pirazinamida, Acidul para-aminosalicilic, Levofloxacina, Moxifloxacina. - Tuberculină; - Vaccin BCG.
<p>D. 2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulatoriu</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - medic ftiziopneumolog; - medic funcționalist; - medic imagist; - medic endoscopist; - medic de laborator; - medic ORL, oftalmolog; - consilier CTV; - asistente medicale.
	<p>Aparataj, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> - tonometru; - fonendoscop; - PEF-metru; - pulsoximetru, - cabinet de diagnostic funcțional dotat cu spirometru; - 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.

	<p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Atituberculoase: preparate de linia I-a și a II-a (faza de continuare), conform categoriei bolnavilor: Isoniazida, Rifampicina, Ethambutol, Ethionamida, Cicloserina, Pirazinamida, Acidul para-aminosalicilic, Levofloxacina, Moxifloxacina. - Tuberculină.
<p>D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secțiile spitalelor municipale și republicane</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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.
	<p>Aparataj, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> - tonometru; - fonendoscop; - PEF-metru; - pulsoximetru; - cabinet de diagnostic funcțional dotat cu spiograf; - 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 fibrinolitică, D-dimerii), ionogramei – Na, K, Cl); - laborator microbiologic.
	<p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antituberculoase: preparate de linia I-a și a II-a (faza intensivă), conform categoriei bolnavilor: Isoniazida, Rifampicina, Ethambutol, Pirazinamida, Streptomycină*, Amikacina, Capreomicina, Cicloserina, Ethionamida, Kanamicina*, Acid para-aminosalicilic, Levofloxacina, Moxifloxacina. - Tuberculină. - Alte medicamente: expectorante (Ambroxol, Acetilcisteină, Carbocisteină, Mucaltin); bronholitice (Aminofilină, Theofilină); vitamine (Vitaminele grupei B, Acid ascorbic, Tocoferol); preparate cu efect hemostatic (Acid aminocaproic, Etamsilat, Preparate de calciu); preparate hepatoprotectoare (preparate cu extract din <i>Silibum matianum</i>, Carsil, Hepafil, Silimarină).

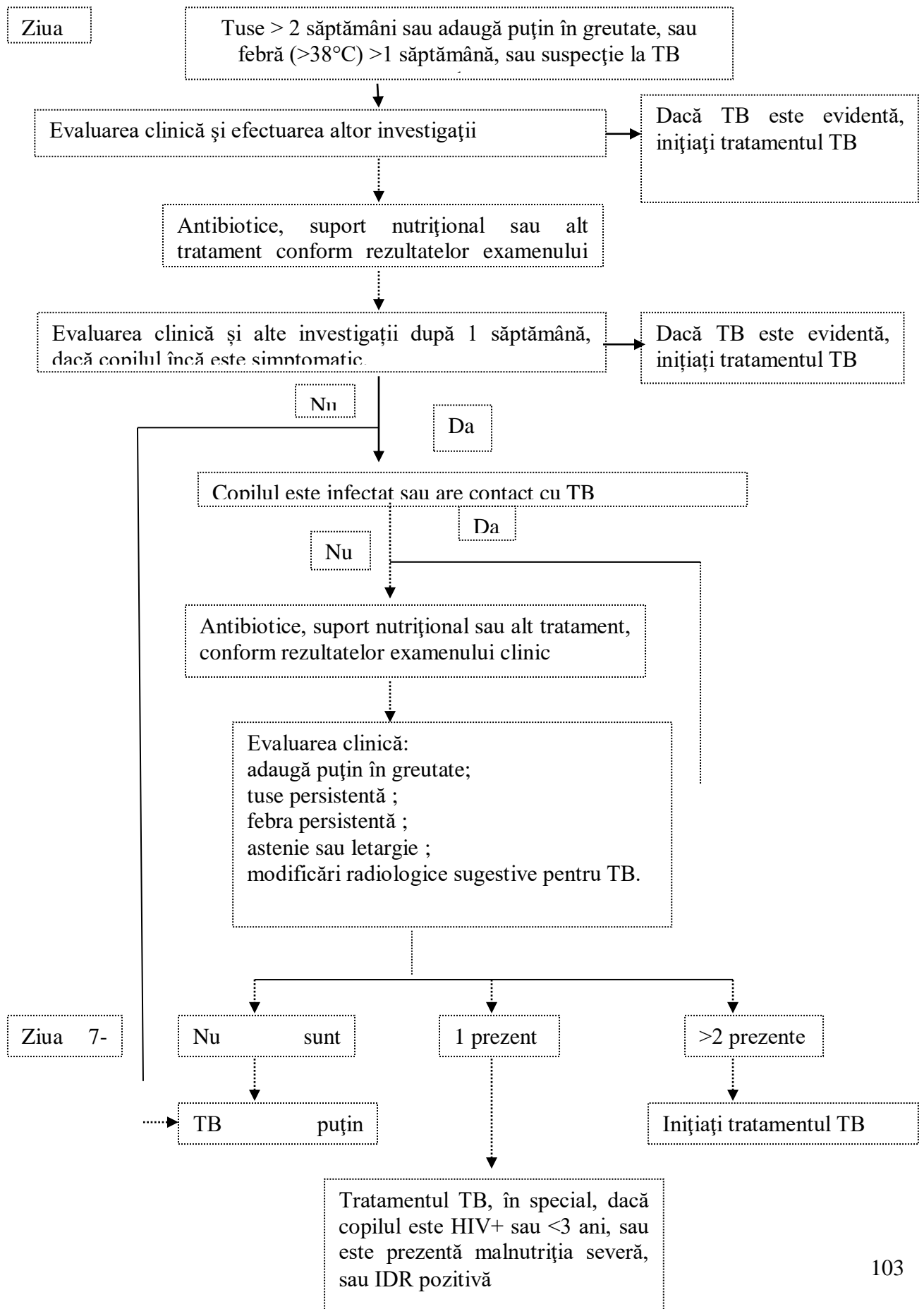
E. INDICATORII DE MONITORIZARE AI IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

Nr.	Scopul	Indicatorul	Metoda de calculare a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	Prevenirea formelor severe de TB prin sporirea ratei de vaccinare/revaccinare BCG	2.1. 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	3.1 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	4.1. 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	6.1 Ponderea cazurilor cu reacții adverse confirmate la copii.	Numărul cazurilor cu TB la copiii la care s-au înregistrat reacții adverse, confirmate la	Numărul cazurilor cu TB la copii cu tuberculoză sensibilă care au primit tratament antituberculos pe

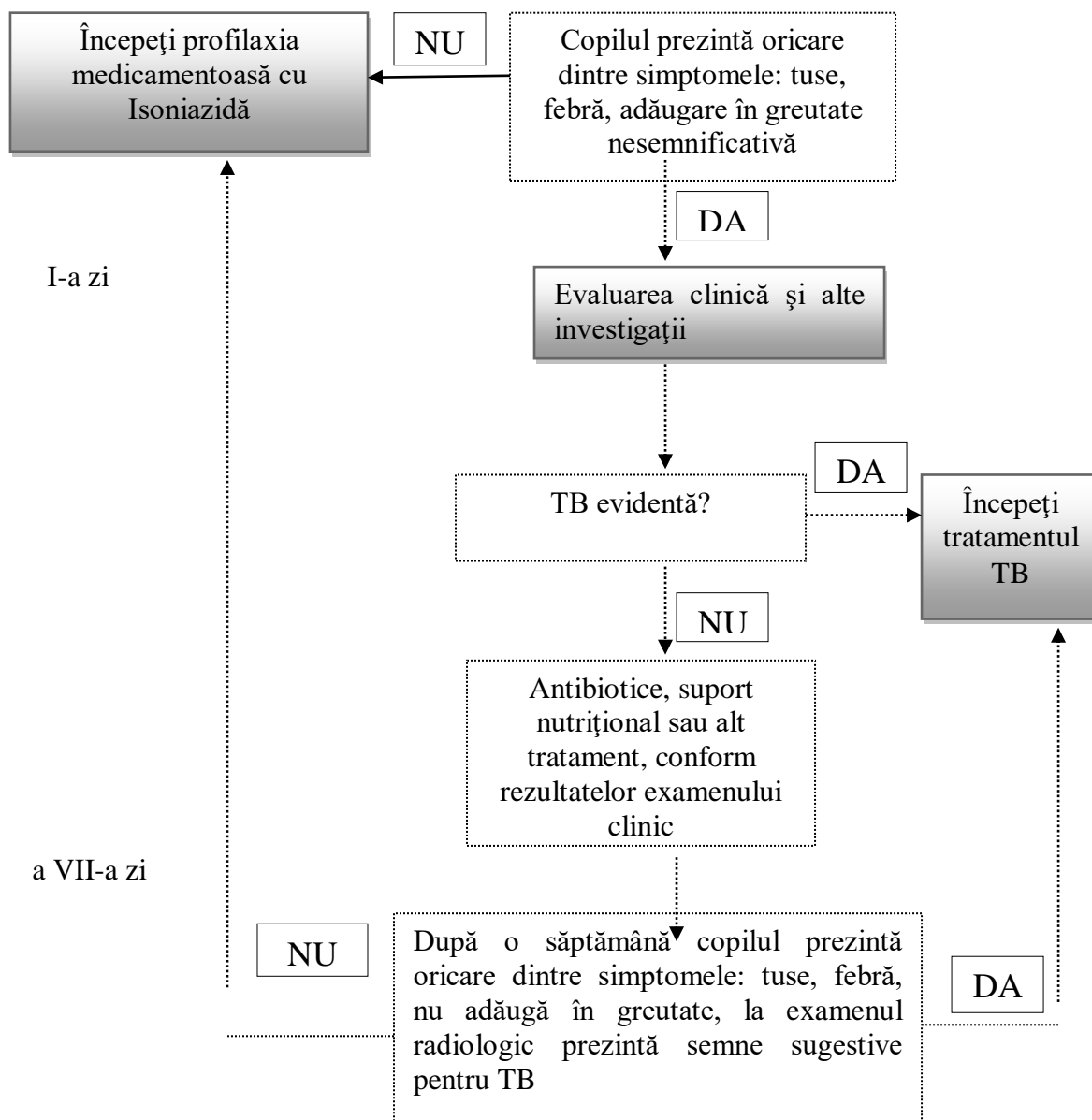
Nr.	Scopul	Indicatorul	Metoda de calculare a indicatorului	
			Numărător	Numitor
			medicamentele antituberculoase, pe parcursul perioadei de raportare x 100	parcursul perioadei raportate.
6.	Reducerea mortalității prin TB	Mortalitatea prin tuberculoză	Numărul copiilor decedați prin progresarea tuberculozei, pe parcursul anului x 100 000 de populație	Numărul mediu anual al populației de copii.

ANEXE

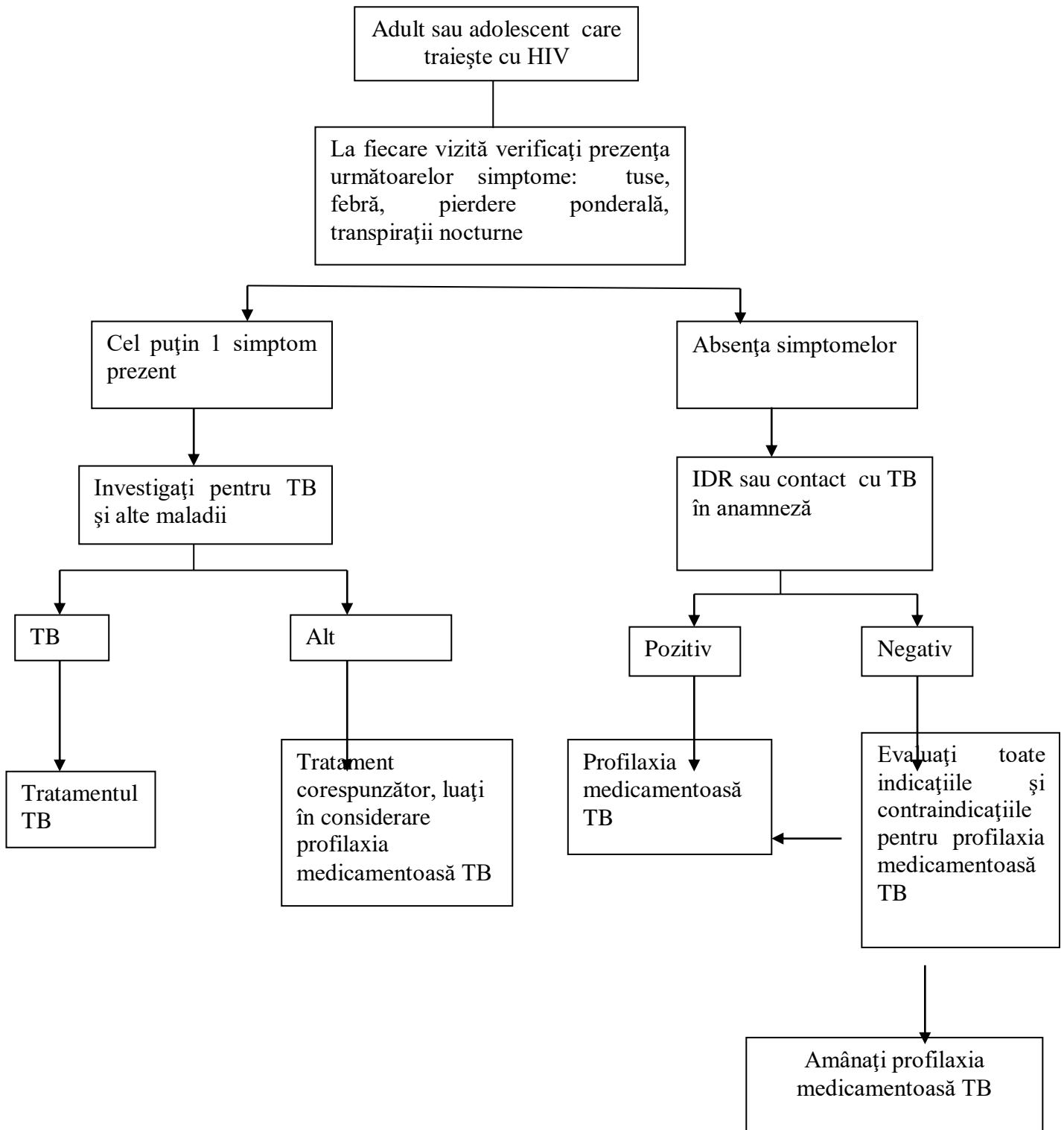
Anexa 1. Algoritm diagnosticului TB la copiii simptomatici



Anexa 2. Algoritm de diagnostic TB la copiii și adolescenții din contactul cu bolnavii TB



Anexa 3. Algoritm de depistare a TB la copiii și adolescenții care trăiesc cu HIV



Anexa 4. 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 5. Tratamentul complicațiilor postvaccinale BCG

Tratament medicamentos

În cazuri de leziuni cutanate locale, se adminstrează 2 preparate antituberculoase Isoniazida și Rifampicina 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 Pirazinamida – la care *M. bovis* are rezistență naturală.

Tratamentul cu antibiotice (de ex., Eritromicina) 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 Isoniazida, soluție de Rifampicina sau soluție de Isoniazida plus Streptomycină*).

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 Rifampicină sau Dimexid, Isoniazidă și Rifampicină. În plus, copiii primesc un tratament specific cu Isoniazidă și Rifampicină 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 6. 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 contactilor	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 contactilor	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 contactilor	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 7. Reacțiile 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:
<i>Reacție adversă gravă</i> – 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. <i>Reacție adversă non gravă</i> – orice reacție adversă care nu corespunde criteriilor definite pentru o reacție adversă gravă.

Anexa 8. Reacțiile adverse la preparatele antituberculoase și acțiunile întreprinse în cazul declanșării lor

Reacția adversă	Medicamente responsabile	Acțiuni
<i>Grave</i>	<i>Stopați administrarea medicamentului cauzal și adresați-vă medicului</i>	
Erupții cutanate cu /sau fără prurit	Streptomicina*; Isoniazida; Rifampicina; Pirazinamida.	Stoparea administrării preparatelor antituberculoase
Hipoacuzie (fără dop de cerumen la otoscopie)	Streptomicina*	Stoparea administrării Streptomicinei*
Vertij și nistagm	Streptomicina*	Stoparea administrării Streptomicinei*
Micșorarea debitului urinar	Streptomicina*	Stoparea administrării Streptomicinei*
Icter (excluderea altor cauze); Hepatita	Isoniazida; Pirazinamida; Rifampicina.	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)	Etambutol	Stoparea administrării
Purpură trombocitopenică; Anemie hemolitică;	Rifampicina	Stoparea administrării

Insuficiență renală acută		
<i>Non grave</i>	Continuarea tratamentului antituberculos, verificarea dozelor administrate	
Anorexie; Vomă; Crampe abdominale	Pirazinamida; Rifampicina; Isoniazida.	Administrarea medicamentelor în timpul mesei sau înainte de culcare. Sugerăți 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	Pirazinamida	Aspirina sau un alt antiinflamator non steroidian.
Fierbințeală; Amorțeală sau senzație de furnicătură a membrelor superioare sau inferioare	Isoniazida	Piridoxina 50–75 mg/zi; Doza profilactică 25 mg/zi
Somnolență	Isoniazida	Administrarea medicamentului înainte de culcare.
Colorarea urinei în portocalie/roșie	Rifampicina	Pacientul trebuie prevenit despre posibilitatea apariției reacțiilor adverse în urma administrării tratamentului.
Sindrom gripal (febră, frisoane, durere de cap, artralгии)	Administrarea cu întreruperi a Rifampicinei	Modificarea modului de administrare a Rifampicinei - de la administrare cu întreruperi la administrarea zilnică.

Anexa 9. Interacțiunea preparatelor antituberculoase cu alte preparate medicamentoase

Isoniazida
- Asocierea cu Pirazinamida, Rifampicina, barbituricele determină creșterea hepatotoxicității.
- Crește concentrația plasmatică a carbamazepinelor.
- Crește efectul Fenitoină* 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 Isoniazidei.
- Glucocorticoizii scad concentrația plasmatică a Isoniazidei.
- 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 Etionamidă, pot să apară accese maniacale, deliruri acute sau depresii.

- Consumul de alcool crește riscul afectării hepatice.
Rifampicina
- Favorizează metabolizarea și scăderea concentrațiilor plasmatice, cu reducerea eficacității glucocorticoizilor, sulfamidelor antidiabetice, anticoagulantelor orale, digoxinei, asociații estroprogestative, barbiturice, Cloramfenicol (asocierea necesită ajustarea dozelor sau este contraindicată).
- Crește hepatotoxicitatea Isoniazidei.
- Antiacidele sau Acidul para-aminosalicilic diminuează absorbția (vor fi administrate la un interval de cel puțin 4 ore de la administrarea Rifampicinei).
- Poate interfera determinările microbiologice standard ale Acidului folic și Vitaminei B12.
Pirazinamida
- Scade eficacitatea medicamentelor antigutoase.
- Scade concentrația plasmatică a Ciclosporinei.
- Asocierea cu Rifampicină și Isoniazidă potențează efectele de hepatotoxice și apariția altor reacții adverse grave.
- Administrarea cu alcool crește riscul de hepatotoxicitate.
Etambutol
- Sărurile de hidroxid de aluminiu scad absorbția digestivă a Etambutolului (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, Cloramfenicol.
- Ingestia concomitentă de alcool poate crește efectul oculotoxic.
Streptomicina*
- 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: Cefaloridina*, Paromomicina*, Viomicina*, Colistin și Ciclosporina crește riscul nefrotoxicității și al blocului neuromuscular.
Fluoroquinolone
- 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 (Furosemid, Probenecid*, Cimetidină*, Metotrexat).
- 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 ciclosporină, au fost raportate concentrații plasmatice crescute de ciclosporină (nu a fost studiat potențialul de interacțiune între fluoroquinolone și ciclosporină).

- Inhibă activitatea enzimelor citocromului P450, ce determină prelungirea timpului de înjumătățire plasmatică pentru Ciclosporină, Teofilină/Metilxantină*, Warfarină, la administrarea concomitentă cu Chinolonele.

Anexa 10. Grupele de medicamente utilizate în tratamentul TB

Grupul	Medicamente (abreviere)
Medicamente pentru tratamentul tuberculozei sensibile (linia I-a)	
Grupul 1: Medicamente de linia I-a cu administrare per os	Isoniazida (H) Rifampicina (R) Pirazinamida (Z) Etambutol (E)
Medicamente pentru tratamentul tuberculozei RR și MDR/XDR	
Grupul A: Fluorochinolone	Levofloxacină (Lfx) Moxifloxacină (Mfx)
Grupul B: Medicamente injectabile	Kanamicina* (Km) Amikacina (Am) Capreomicina (Cm)
Grupul C: Alte medicamente de bază (linia a II-a)	Etionamida (Eto)/ Protionamida* (Pto) Cicloserina (Cs)/ Terizidon* (Trd) Linezolidă (Lzd) Clfazimina* (Cfz)
Grupul D: Medicamente cu date limitate privitor la eficacitatea/durata de administrare	D1 Pirazinamida (Z) Etambutol (E) Isoniazida în doze mari (doză mare H) D2 Bedaquilina* (Bdq) Delamanida* (Dlm) D3 Acid para-aminosalicilic (PAS) Imipenem/Cilastatin (Ipm/Cln) Meropenem Amoxicilina/Clavulanat (Amx/Clv)

Anexa 11. Dozele medicamentelor antituberculoase de primă linie utilizate zilnic pentru tratamentul tuberculozei la copii

Isoniazida (H)	10 mg/kg (interval 7 – 15 mg/kg)
Rifampicina (R)	15 mg/kg (interval 10 – 20 mg/kg)
Pirazinamida (Z)	35 mg/kg (interval 30 – 40 mg/kg)
Etambutol (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 12. Combinațiile dozelor fixe pentru copii

Pentru faza intensivă a tratamentului TB:

Rifampicina 75 mg + Isoniazida 50 mg + Pirazinamida 150 mg

Pentru faza de continuare a tratamentului TB:

Rifampicina 75 mg + Isoniazida 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	

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

Anexa 13. Preparatele antituberculoase utilizate în tratamentul TB RR/MDR și TB XDR la copii

Grupul	Medicamentul	Doza zilnică la adult în mg/kg	Doza maximală zilnică la adult (mg)	Doza zilnică la copil în mg/kg (maximum mg) ^a
Grup 1: Medicamentele de Linia I-a cu administrare perorală	Etambutol	20 - 25	2000	15
	Pirazinamida	30 - 40	2000	
Grup 2: Medicamentele injectabile Aminoglicozidele Poliptidele ciclice	Amikacina	15 -20	1000	15 – 22.5 (1000)
	Kanamicina*	15 -20	1000	15 – 30 (1000)
	Capreomicina	15 -20	1000	15 – 30 (1000)
Grup 3: Fluorochinolone	Ofloxacina	15 - 20	800	15 – 30 (800) 2 x pe zi

	Levofloxacină	7.5 -10	750	7.5 -10 (750)
	Moxifloxacină	7.5 -10	400	7.5 -10 (400)
Grup 4: Medicamentele de linia a II-a cu administrare perorală	Etionamidă (sau Protionamidă)	15 - 20	1000	15 – 20 (1000) 2 x pe zi
	Cicloserina (sau Terizidon*)	10 - 20	1000	10 – 20 (1000) 1x / 2 x pe zi
	Acid para-aminosalicilic (PAS) (4 gr pliculețe)	150	12000	150 (12000) 2x / 3 x pe zi
Grup 5: Medicamentele cu date limitate privitor la eficacitatea/durata de administrare. Aici se includ și medicamentele anti-TB noi	Bedaquilina*	-	400 mg o dată pe zi, timp de 2 săptămâni, urmate de 200 mg, de 3 ori pe săptămână, timp de 22 de săptămâni	Nu a fost încă stabilite
	Delamanida*		100 mg de două ori pe zi, indiferent de greutatea corporală, pentru o perioadă de șase luni	Nu a fost încă stabilită
	Linezolidum*	10 -12, 2x pe zi	300, 1x / 2x pe zi	Până la 10 ani - 10 mg/kg, de trei ori pe zi; mai mare de 10 ani - 10 mg/kg (doza maximă 600 mg de două ori pe zi); 10 mg/kg/doză la fiecare 12 ore
	Clofazimina*	3 – 5	300	În caz de TB XDR se recomandă o doză de 3-5 mg/kg, până la un maxim de 100 mg zilnic La copiii mai mici, doza poate fi administrată

				intermitent, pentru a realiza o doză zilnică medie de 3-5 mg/kg.
	Amoxicilina/Clavulanate	15 Amoxicilina 3 x pe zi		
	Imipenem/Cilastatin	numai i/v		
	Isoniazida în doze mari g	15 - 20	400	
	Thiacetazona*	3 - 4	150	

a) La copii, dozele tuturor medicamentelor, inclusiv fluorochinolonele, trebuie să fie la limita superioară a intervalelor recomandate, dacă este posibil, cu excepția Etambutolului. Etambutolul trebuie să fie dozat 15 mg/kg, și nu 25 mg/kg, cum este utilizat uneori la adulții cu TB drogrezistentă, deoarece monitorizarea nevritei optice este mai dificilă la copii.

b) TSM ar putea nu fi neveridic - utilizați un medicament suplimentar, dacă TSM nu se face sau rezultatul este susceptibil.

c) Alegeți un medicament din fiecare dintre aceste grupuri; Amikacina este preferată față de Kanamicina* la copii. Injecția intramusculară a Amikacinei este foarte dureroasă și trebuie de preferat infuzie intravenoasă.

d) Alegeți unul sau mai multe dintre aceste medicamente pentru a face în total patru medicamente noi.

e) Acid para-aminosalicilic (inclusiv PAS Na) este administrat în mediu acid (de exemplu, iaurt sau suc de portocale) pentru îmbunătățirea absorbției.

f) Luați în considerație utilizarea acestor medicamente, în cazul în care nu există medicamente insuficiente din alte grupuri pentru a construi un regim acceptabil. Fiecare medicament este considerat ca doar o jumătate de medicament, prin urmare, două medicamente din acest grup se socot ca un medicament suplimentar.

g) La adulți, Isoniazida în doze mari este definită ca 16-20 mg/kg pe zi.

h) Dozarea Linezolidei pentru TB este incertă, dar doze mai mici (300 mg de două ori pe zi sau chiar de 300 mg pe zi la adulți) provoacă mai puține efecte adverse și încă pare eficace.

i) Tioacetazona nu trebuie utilizată la persoanele care trăiesc cu HIV, din cauza riscului reacțiilor adverse grave care pun viața în pericol.

NOTĂ: Levofloxacină este administrată de două ori pe zi, pentru copiii mai mici de 5 ani – 15 - 20 mg/kg/zi. Pentru copiii ce au vârsta de peste 5 ani, o dată pe zi – 7,5 – 10 mg/kg/zi, deoarece copiii mai mici de cinci ani metabolizează Levofloxacină mai repede decât cei în vârstă de peste 5 ani.

Anexa 14. Caracteristicile preparatului Bedaquilinum (Bdq)

Clasa medicamentelor: Diarylquinoline	
Activitatea împotriva TB, mecanismul de acțiune și metabolismul	<p>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.</p> <p>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.</p>
Doza	<p>Doza recomandată pentru adulți este:</p> <p>Săptămânile 1-2: 400 mg, o dată pe zi, cu alimente.</p> <p>Săptămânile 3-24: 200 mg, de trei ori pe săptămână (cu un interval de cel puțin 48 de ore între doze), cu alimente.</p> <p>Durata totală a tratamentului este de 24 de săptămâni.</p> <p>Copii: Dozele încă nu sunt stabilite.</p> <p>Pacienților trebuie să li se recomande să ia medicamentul exact așa cum le este prescris și să urmeze întreaga durată a tratamentului.</p> <p>Dacă se omite o doză în timpul primelor două săptămâni de tratament, pacienții nu trebuie să compenseze doza omisă, ci trebuie să continue cu schema de tratament obișnuită.</p> <p>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.</p>
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	<p>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.</p> <p>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).</p> <p>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.</p>
Reacții adverse	<p>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 Bedaquilina decât în grupul cu tratament placebo).</p> <p>Mai puțin frecvente: prelungirea intervalului QT, hiperuricemie, fosfolipidoza (acumularea de fosfolipide în tesuturile organismului), aminotransferazele crescute. Posibil un risc crescut de pancreatită.</p> <p>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.</p>
Contraindicații	<ul style="list-style-type: none"> - Refuzul pacientului - Risc sporit de complicații cardio-vasculare: <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Utilizarea cu precauție în următoarele situații (cu monitorizarea ECG mai frecventă și evaluarea riscului versus beneficii):</p> <ul style="list-style-type: none"> • utilizarea cu alte medicamente care prelungesc intervalul QT ; • vârsta peste 65 ani;

	<ul style="list-style-type: none"> • copii, gravide; • bolnavii cu HIV (nu se va asocia cu unele preparate ARV); • în cazul devierii nivelului K seric de la normă; • TB extrapulmonară.
<p>Interacțiuni medicamentoase</p>	<p>Bedaquilina este metabolizată de către CYP3A4. Rifampicina (un inductor al CYP3A4) reduce Bedaquilina din sânge în jumătate. Efavirenza*, bazat pe un studiu cu o doză unică, pare a reduce cantitatea Bedaquilinei prin inducerea CYP3A4. Inhibitori ai CYP3A4 (de exemplu, medicamentele Azole antifungice, unele macrolide, inhibitorii de protează și multe altele) pot ridica nivelul de Bedaquilină, dar pot fi luate în considerare pentru utilizare în cazul în care beneficiile depășesc riscurile.</p> <p>Se va evita utilizarea cu alte medicamente care prelungesc intervalul QT, ca suplimentar prelungirea intervalului QT poate să apară (de exemplu: Clofaziminele, Fluorochinolonele, Delamanid, medicamentele antifungice și multe altele); orice eveniment sincopal (leșin) ar trebui să determine o evaluare medicală imediată și o ECG.</p>
<p>Monitorizarea</p>	<p>Hemograma lunar;</p> <p>Monitorizarea clinică zilnic, cu interogarea privind reacțiile adverse (lipotimii, palpitații);</p> <p>ECG la inițierea tratamentului, apoi la 2, 4, 8, 12, 24 săptămâni de tratament sau frecvent la indicații clinice;</p> <p>Testele funcției hepatice lunar;</p> <p>Testarea electroliților serici lunar;</p> <p>Lipaza serică în caz de simptome pentru pancreatită.</p>
<p>Instruirea pacientului</p>	<p>Pacientul trebuie informat că Bedaquilina este un meidcament antituberculos nou și ar putea exista riscuri și efecte secundare necunoscute. La administrarea Bedaquilinei pot apărea următoarele reacții adverse grave: moartea, tulburări ale ritmului cardiac și/sau hepatita. Acest medicament trebuie luat cu alimente. Evitați alcoolul.</p> <p>Pacienții trebuie instruiți să informeze lucrătorii medicali imediat la apariția:</p> <ul style="list-style-type: none"> • durerilor abdominale; • icterul pielii și ochilor; • palpitațiilor; • durerilor toracice; • lipotimiilor.

Anexa 15. Caracteristicile preparatului Linezolid (Lzd)

<i>Clasa medicamentelor: Oxazolidinonele</i>	
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: 10 mg/kg de trei ori pe zi, la copii până la 11 ani și 10 mg/kg (doza maximă de 600 mg) de două ori pe zi, la copii mai mari. 10 mg/kg/ doză la fiecare 12 ore. Vitamina B6: Toți pacienții trebuie să primească vitamina B6 în timpul tratamentului cu Linezolid.
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	<ul style="list-style-type: none"> • Mielosupresia (scăderea nivelului de trombocite, scăderea nivelului de leucocite și/sau anemia). • Diareea, vome, dureri abdominale și greața. • Dereglarea vederii și neuropatia periferică pot fi ireversibile și administrarea Linezolid 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 Linezolid, 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 serotonergice, cum ar fi: inhibitorii de monoaminoxidază (IMAO), inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (de exemplu: Fluoxetina, Paroxetina), Litiu, Antidepresive triciclice etc., deoarece poate provoca reacții grave la nivelul SNC, cum ar fi sindromul serotonergic.
Monitorizarea	Monitorizarea neuropatiei periferice și nevritei optice (testele acuității vizuale la fiecare două 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. <ul style="list-style-type: none"> • 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: <ul style="list-style-type: none"> - 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 16. Caracteristicile preparatului *Delamanid** (Dlm)

Clasa medicamentelor: Nitroimidazole	
Activitatea împotriva TB, mecanismul de acțiune și metabolismul	Modul de acțiune farmacologică al Delamanidei implică inhibarea sintezei componentelor peretelui celular al micobacteriilor, acizilor metoxi-micolici și keto-micolici. Metabolitul intermediar reactiv, format din Delamanid* și derivatul Desnitro-imidazooxazole, se consideră că joacă un rol vital în inhibarea producerii acidului micolic. Delamanida este metabolizată de enzimele citocromului P450, cum ar fi CYP3A4 și formarea principalului său metabolit este reglementată de albumina plasmatică. Metaboliții identificați ai Delamanidei nu prezintă activitate antimicobacteriană. Profilul complet metabolic al Delamanidei la om nu a fost încă pe deplin elucidat.
Indicații	<ul style="list-style-type: none"> • 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);

	<ul style="list-style-type: none"> • adulții (≥ 18 ani) cu boala TB MDR pulmonară, inclusiv persoanele care trăiesc cu HIV. <p>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.</p> <p>Utilizarea medicamentului la pacienții cu TB MDR extrapulmonară poate fi luată în considerare, extrapolând datele la pacienții cu TB pulmonară.</p>
Doza	<p>Doza recomandată de Delamanid:</p> <ul style="list-style-type: none"> • la copii (cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani) este de 50 mg de două ori pe zi timp de 6 luni, iar la adolescenți (cu vârste între 12 și 17 ani) este de 100 mg de două ori pe zi timp de 6 luni; • la adulți este 100 mg de două 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 - Delamanida trebuie să fie, de preferință, administrat după o masă. <p>Se recomandă precauție deosebită atunci când Delamanida 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.</p>
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 - Delamanida trebuie să fie, de preferință, administrată după o masă.
Penetrarea în LCR	Nu sunt disponibile date privind penetrarea în SNC.
Situații speciale	<p>Utilizarea în timpul sarcinii/alăptării: nu este recomandată în prezent din cauza lipsei dovezilor privind siguranța, eficacitatea și dozarea adecvată în aceste grupuri.</p> <p>Utilizarea medicamentului la copii nu este recomandată în prezent, din cauza lipsei dovezilor privind siguranța, eficacitatea și dozarea adecvată în aceste grupuri.</p> <p>Se recomandă precauție la pacienții cu afecțiuni preexistente de sănătate, care pot fi exacerbate sau agravate de Delamanidă. În prezent, nu există date privind eficacitatea și siguranța Delamanidei 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.</p>
Reacții adverse	<p>Cel mai grav efect secundar al Delamanidei 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.</p> <p>Un factor major care contribuie la prelungirea intervalului QT este</p>

	<p>hipoalbuminemie (în special sub 2,8 g/dl).</p> <p>Alte reacții adverse importante sunt: anxietatea, parestezii și tremur, niveluri scăzute ale potasiului în sânge.</p> <p>Reacțiile adverse cel mai frecvent observate la pacienții tratați cu Delamanidă (rata > 10%) au fost: greață (38,3%), vărsături (33%) și amețeli (30,2%).</p> <p>Reacțiile de hipersensibilitate la Delamanidă nu au fost încă descrise, dar, totuși, este necesară vigilența.</p>
Contraindicații	Pacienții cu intervalul QT prelungit (QTcF >500ms).
Interacțiuni medicamentoase	<p>La introducerea Delamanidei 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 Clofazimina*, pot crește riscul potențial de cardiotoxicitate. Deși există date care arată prelungirea intervalului QT când Delamanida este administrată simultan cu Levofloxacina, nu există date disponibile privind utilizarea concomitentă cu Moxifloxacina și/sau Clofazimina*.</p> <p>De asemenea, unele medicamente antiretrovirale pot provoca prelungirea modestă a intervalului QT, în special, regimurile care conțin Ritonavir. Prin urmare, monitorizarea pacienților privind aritmiile cardiace sau prelungirea intervalului QT (de exemplu, folosind ECG), precum și pentru dezechilibrele electrolitice (în special, potasiul ser), care pot predispuce la cardiotoxicitate este imperativă.</p> <p>Studiile privind interacțiunea medicamentoasă a Delamanidei 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 Delamanidul a fost administrat cu oricare dintre acești agenți anti-retrovirali. Cu toate acestea, până în prezent, nu există date publicate privind utilizarea Delamanidului la pacienții infectați cu HIV și TB MDR, care primesc TARV. Prin urmare, persoanele care trăiesc cu HIV și care vor fi tratate cu Delamanidă, ca parte a tratamentului TB MDR trebuie să aibă regimuri TARV, proiectate în strânsă consultare cu medicii specialiști în TARV.</p> <p>Nu există date disponibile privind utilizarea simultană a Bedaquilinei și Delamanid (ambele pot prelungi intervalul QT). Fără aceste date, nicio recomandare privind utilizarea simultană al Delamanidului și Bedaquilinei nu poate fi făcută.</p>
Monitorizarea	Este imperativ să se folosească ECG pentru monitorizarea regulată a intervalului QT în timpul utilizării Delamanidului. 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 electroliților și monitorizarea mai

	<p>frecvență 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. Delamanida trebuie administrată sub monitorizarea strictă a intervalelor QT, mai ales, dacă se administrează în asociere cu alte medicamente care prelungesc QT.</p> <p>Se recomandă farmacovigilență activă.</p> <p>Se recomandă monitorizarea periodică a nivelului potasiului seric în timpul tratamentului cu Delamanid.</p>
Instruirea pacientului	<p>Personalul medical trebuie să urmeze un proces echitabil, privind consimțământul informat prin garantarea faptului că pacientul: 1) este conștient de caracterul de noutate a Delamanidei; 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 Delamanida este utilizată, inclusiv, în cadrul programelor de uz compasional. Consimțământul informat se face în scris.</p> <p>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.</p>
<p>NOTĂ: Această recomandare interimară (The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance. WHO, 2014) privind utilizarea Delamanidei este valabilă pentru o perioadă de maximum doi 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.</p>	

Anexa 17. Caracteristicile preparatului *Imipenem (Imp)/ Cilastatin (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 Imipenemul este degradat rapid de dipeptidazele renale, este utilizat în combinație cu inhibitorul dipeptidazelor - Cilastatin. (Meropenem, un medicament similar cu Imipenem, este stabil la dipeptidazele renale și nu necesită cilastatin). Cilastatinul este parțial metabolizat pe cale renală.
Doza	Adulți: 1000 mg IV, la fiecare 12 ore. (Doza de administrare se calculează pe componentul Imipenem). În tratamentul tuberculozei se administrează în comun cu Amoxicilina/Clavulanate 125 mg, la fiecare 8-12 ore. Copii: se recomandă Meropenem.
Mod de administrare	Imipenem/Cilastatin este administrat intravenos, timp de 20-30 minute pentru o doză ≤ 500 mg/500 mg sau timp de 40-60 de minute, pentru o doză >500 mg/500 mg Nu este absorbtie orală.
Forma farmaceutică	Pulbere pentru soluție perfuzabilă, raportul de Imipenem și Cilastatin 1:1. Flacoanele disponibile 250 mg, 500 mg, 750 mg sau 1 gram și

	acestea conțin cantități egale din ambele medicamente (de exemplu, un „flacon de 500 mg” conține 500 mg imipenem și 500 mg cilastatin).
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 Imipenem au avut rate ridicate de convulsii (se va da preferință Meropenemului, în cazurile de meningită și pentru copii).
Situații speciale	Utilizarea în timpul sarcinii/alăptării: nu există date suficiente referitoare la utilizarea Imipenem/Cilastatin 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 Imipenem/Cilastatin, cu excepția cazului în care hemodializa este începută în decurs de 48 de ore. Atât Imipenemul, cât și Cilastatina sunt eliminate din circulație prin hemodializă. Pacientului trebuie să i se administreze Imipenem/Cilastatin 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 Imipenem /Cilastatin 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 definitivă. 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 Meropenem).
Interacțiuni medicamentoase	Ganciclovir poate duce la un risc crescut de convulsii atunci când este administrat împreună cu Imipenem/Cilastatin. S-a evidențiat că administrarea concomitentă de Probenecid determină dublarea timpului de înjumătățire plasmatică a Cilastatin, dar fără efecte asupra prezenței sale în urină. S-a evidențiat că administrarea concomitentă de Probenecid determină numai creșterea minimă a concentrației plasmatice și a timpului de înjumătățire plasmatică pentru Imipenem, cu scăderea prezenței în urină a Imipenemului activ la aproximativ 60% din doza administrată. După administrarea concomitentă cu Carbapeneme, s-a observat o scădere a concentrației plasmatice de acid valproic. Cea mai redusă concentrație a acidului valproic poate conduce la un control inadecvat al crizelor convulsive. Dacă Imipenem și Acidul valproic sunt

	administrare concomitent, concentrațiile plasmatice de Acid valproic trebuie monitorizate atent.
Monitorizarea	Monitorizarea simptomatică.
Instruirea pacientului	<p>Preînâmpinați medicul dumneavoastră, dacă:</p> <ul style="list-style-type: none"> - sunteți alergic (hipersensibil) la oricare alte antibiotice, cum sunt penicilinele, cefalosporinele sau carbapenemele; - luați Ganciclovir, care este utilizat pentru tratamentul anumitor infecții virale; - luați Acid valproic sau Valproat de sodiu (utilizate pentru a trata epilepsia, tulburarea bipolară, migrena sau schizofrenia) sau oricare alte medicamente utilizate pentru subțierea sângelui, cum este <i>Warfarinum</i>. <p>Informați imediat medicul, dacă apar situații ca:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 18. Managementul farmaco-terapeutic al reacțiilor adverse ale preparatelor utilizate în tratamentul TB DR

Reacția adversă	Medicamente recomandate pentru corijare
Sindrom dispeptic	Dieta, medicamente antisecretorii, prokinetice
Candidoză	Antimicotice
Diaree	Loperamid
Sindrom depresiv	Inhibitori selectivi ai serotoninei, antidepressante triciclice
Excitație psihomotorie	Tranchilizante
Psihoză	Neuroleptice, tranchilizante
Polineuropatie periferică	Pyridoxinum (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
Hipotirioidism	Levothyroxinum
Pierderi electrolitice	Substituirea K ⁺ , Mg ⁺⁺ , Na

Anexa 19. 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
Isoniazida	Nu necesită ajustarea dozei și frecvenței de administrare.
Rifampicina	Nu necesită ajustarea dozei și frecvenței de administrare.
Pirazinamida	Doza de 25-35 mg/kg, de trei ori pe săptămână.
Etambutol	Doza de 15-25 mg/kg, de trei ori pe săptămână.
Rifabutin*	Dozele uzuale pot fi administrate, dacă este posibil de monitorizat concentrația pentru a evita toxicitatea.
Rifapentine	Nu necesită ajustarea dozei și frecvenței de administrare.
Streptomycină*	Doza de 15-25 mg/kg, de două sau trei ori pe săptămână.
Capreomicina	Doza de 15-25 mg/kg, de două sau trei ori pe săptămână.

Kanamicina*	Doza de 15-25 mg/kg, de două sau trei ori pe săptămână.
Amikacina	Doza de 15-25 mg/kg, de două sau trei ori pe săptămână.
Ofloxacina	Doza de 600-800 mg, de trei ori pe săptămână.
Levofloxacina	Doza de 750-1000 mg, de trei ori pe săptămână.
Moxifloxacina	Nu necesită ajustarea dozei și frecvenței de administrare.
Gatifloxacina*	Doza de 400 mg de trei ori pe săptămână.
Cicloserina	250 mg zilnic, sau 500 mg de trei ori pe săptămână .
Terizidone	Recomandări nu sunt elaborate.
Protionamida	Nu necesită ajustarea dozei și frecvenței de administrare.
Etionamida	Nu necesită ajustarea dozei și frecvenței de administrare.
Acid para-aminosalicilic	Doza de 4 g, doza maximă de două ori pe zi.
Bedaquilina	Nu necesită ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (dozajul nu a fost stabilit în insuficiență).
Linezolid	Nu necesită ajustarea dozei și frecvenței de administrare.
Clofazimina	Nu necesită ajustarea dozei și frecvenței de administrare.
Amoxicilina/Clavulanate	Pentru clearance-ul creatininei de 10-30 ml/min, doza de 1000 mg, de două ori pe zi; pentru clearance-ul creatininei <10 ml/min, doza de 1000 mg o dată pe zi.
Imipenem/cilastin	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.
Isoniazida în doze mari	Recomandări nu sunt elaborate.

Anexa 20. Managementul reacțiilor adverse ale preparatelor utilizate în tratamentul TB DR

Reacția adversă	Medicamentul responsabil	Măsuri de management	Comentarii
<i>Convulsii</i>	Cs, H, FQ, Imp/cln	<p>Anulați preparatul cauzal până la controlul convulsiilor.</p> <p>Asocierea anticonvulsivantelor, Pyridoxinum în doza zilnică maxim admisibilă (200 mg/zi).</p> <p>Evaluarea raportului risc-beneficiu în vederea păstrării preparatului în doză uzuală, micșorată sau anularea lui din schema de tratament.</p> <p>Consultația neurologului.</p>	<p>Tratamentul anticonvulsivant va fi continuat până la încheierea tratamentului antituberculos sau anularea preparatului cauzal.</p> <p>Prezența convulsiilor în anamneză nu prezintă contraindicație pentru asocierea preparatului cauzal în schema de tratament.</p> <p>Pacienții cu convulsii în anamneză prezintă risc sporit de reapariție a acestora pe parcursul tratamentului</p>

			antituberculos.
<i>Polineuropatie periferică</i>	Cs, Lzd, H, S, Km, Am, Cm, FQ, Eto/Pro, E	<p>Indicați Pyridoxinum în doză zilnică maxim admisibilă (200 mg/zi).</p> <p>Asocierea vasodilatatoare periferice, AINS, analgezicelor.</p> <p>Antidepresante triciclice (evitarea în asociere cu Dlm).</p> <p>Evaluarea raportului risc-beneficiu în vederea păstrării preparatului în doză uzuală, micșorată sau anularea lui din schema de tratament.</p> <p>Consultația neurologului.</p>	<p>Unele comorbidități (diabetul zaharat, HIV, alcoolismul) pot determina instalarea neuropatiei periferice, dar acestea nu prezintă contraindicație pentru indicarea preparatelor anti-TB corespunzătoare.</p> <p>Polineuropatia poate fi ireversibilă, dar sunt și cazuri când aceasta nu cedează după anularea preparatelor antituberculoase.</p>
<i>Dereglări auditive, vestibulare</i>	S, Km, Am, Cm, Clr	<p>Se va aprecia gradul hipoacuziei în comparație cu datele anterioare.</p> <p>Evaluarea raportului risc-beneficiu în vederea păstrării preparatului în doză uzuală, micșorată sau anularea lui din schema de tratament.</p> <p>Consultația ORL.</p>	<p>Este necesară efectuarea audiogramei înainte de inițierea tratamentului anti-TB MDR .</p> <p>Pierderea auzului poate fi ireversibilă.</p>
<i>Manifestări psihotice</i>	Cs, H, FQ, Eto	<p>Anularea preparatului pentru o perioadă scurtă (1-4 săptămâni).</p> <p>Tratamentul antipsihotic.</p> <p>Evaluarea raportului risc-beneficiu în vederea păstrării preparatului în doză uzuală, micșorată sau anularea lui din schema de tratament.</p> <p>Consultația psihiatrului.</p>	<p>Unii bolnavi vor necesita psihoterapie pe toată durata tratamentului anti-TB MDR.</p> <p>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.</p> <p>Simptomele psihotice, de obicei, sunt reversibile.</p>
<i>Sindrom depresiv</i>	Cs, FQ, H, Eto/Pro	<p>Consiliere individuală sau de grup.</p> <p>Tratament cu antidepresante.</p> <p>Evaluarea raportului risc-beneficiu în vederea pastrării</p>	<p>Nu trebuie subestimate rolul condițiilor socioeconomice, ele fiind un factor important în dezvoltarea depresiei.</p> <p>Simptomele depresiei pot fi</p>

		<p>preparatului în doza uzuala, micsorata sau anulara lui din schema de tratament.</p> <p>Consultația psihiatrului.</p>	<p>periodice și se pot micșora odată cu tratamentul eficient.</p> <p>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.</p>
<i>Hipotiriodism</i>	Eto/Pro, Ps	<p>Monitorizarea TSH o dată la 2 luni.</p> <p>La necesitate se va asocia Levothyroxinum.</p> <p>Consultația endocrinologului.</p>	<p>Restabilire completă după anulara Ps și Eto.</p> <p>Asocierea Ps și Eto mai frecvent provoacă hipotiriodism decât la administrarea separată a acestora.</p>
<i>Greața și voma</i>	Eto/Pro,Ps, Bdq, H, E, Z, Amx/Clv, Cfz, Lzd, Imp/cIn	<p>Aprecierea gradului de deshidratare, nivelul electrolitilor în sange, probelor ficatului, urea, creatinina serica</p> <p>La necesitate se va efectua rehidratarea si corecția electrolitică.</p> <p>Indicarea antiemeticeilor.</p> <p>Evaluarea raportului risc-beneficiu în vederea pastrarii preparatului în doza uzuala, micsorata sau anulara lui din schema de tratament.</p>	<p>Greața și voma sunt frecvente în primele săptămâni de tratament, dar se micșorează pe parcurs sau se supun tratamentului simptomatic.</p>
<i>Gastrită și dureri abdominale</i>	Ps, Eto/Pro, Cfz, FQ, H, E, Z	<p>Respectarea regimului dietetic.</p> <p>Asocierea H2- blocante, inhibitori ai pompei protonice, antacide, spasmolitice.</p> <p>Anulara pentru o perioadă scurtă 1-7 zile a preparatelor antiTB respective.</p> <p>Evaluarea raportului risc-beneficiu în vederea pastrarii preparatului în doza uzuala, micsorata sau anulara lui din schema de tratament.</p>	<p>Formele grave de gastrită pot fi însoțite de hematemază și/sau melenă(rar).</p> <p>Antacidele trebuie indicate la ore fixe pentru a evita dereglarea absorbției preparatelor antituberculoase (cu 2 ore până sau 3 ore după administrarea preparatelor antituberculoase).</p> <p>Dereglările date sunt reversibile.</p>

<i>Hepatita</i>	Z, H, R, Eto/Pro, Ps, E, FQ	<p>Stoparea tratamentului antituberculos până la dispariția manifestărilor hepatitei.</p> <p>Excluderea altor cauze a hepatitei.</p> <p>Identificați preparatul cu hepatotoxicitate maximă.</p> <p>Reînceperea administrării medicamentelor de la cele cu hepatotoxicitate mai redusă, monitorizând testele funcției hepatice.</p> <p>Evaluarea raportului risc-beneficiu în vederea pastrării preparatului în doza uzuală, micșorată sau anularea lui din schema de tratament.</p>	<p>Grupul de risc sporit pentru reacția adversă dată sunt cei cu istoric de hepatită în anamneză, etilicii.</p> <p>Testarea serologică la hepatita virală A, B, C.</p> <p>Mai frecvent, aceste dereglări sunt reversibile.</p>
<i>Nefrotoxicitate</i>	S, Km, Am, Cm	<p>Evaluarea raportului risc-beneficiu în vederea păstrării preparatului în doză uzuală, micșorată sau anularea lui din schema de tratament.</p> <p>Monitorizarea nivelului creatininei, ureei serice, ratei de filtrare glomerulară.</p> <p>Consultația nefrologului.</p>	<p>Diabetul zaharat, afecțiuni renale în anamneză determină un risc crescut pentru dezvoltarea insuficienței renale.</p> <p>Insuficiența renală poate fi ireversibilă.</p>
<i>Dereglări electrolitice (hipokaliemie și hipomagnezie-mie)</i>	Cm, Km, Am, S	<p>Verificați monitorizarea nivelul K^+</p> <p>În caz de hipokaliemie verificarea nivelul Mg^{++} și Ca^{++}</p> <p>Compensarea dereglărilor electrolitice.</p> <p>Evaluarea raportului risc-beneficiu în vederea păstrării preparatului în doză uzuală, micșorată sau anularea lui din schema de tratament.</p>	<p>Spitalizare în caz de hipokaliemie severă</p> <p>Spironolactona (25mg pe zi) și amiloridul (5-10 mg pe zi) pot reduce pierderile de kaliu și magneziu</p>
<i>Neurita nervului optic</i>	E, Eto/Pro, Lzd, Cfz, Rifabutinum*, H, S	<p>Anularea preparatului cauzal.</p> <p>Consultați oftalmologul.</p> <p>Evaluarea raportului risc-beneficiu în vederea păstrării</p>	<p>De obicei, dereglările sunt reversibile, rar pot fi ireversibile.</p>

		preparatului în doză uzuală, micșorată sau anularea lui din schema de tratament.	
<i>Artralgi</i>	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 corijează această deviere.
<i>Reactii alergice</i>	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.	
<i>Preungirea intervalului QTc</i>	Bdq, FQs, Clr, Cfz, Dlm	Monitorizarea ECG. Monitorizarea electroliților serici. La pacienții cu IR se vor	Intervalul QTc este prelungit în hipercalcemie, hiperpotasemie și mai scurtat în hipocalcemie;

		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.	Unele medicamente antiaritmice modifică durata intervalului QTc.
<i>Efect mielosupresiv</i>	Lzd	Stoparea medicamentului. Evaluarea raportului risc-beneficiu în vederea păstrării preparatului în doză uzuală, micșorată (300mg) sau anularea lui din schema de tratament. În anemie severă - transfuzie de sânge.	Modificari în hemoleicogramă (leucopenie, trombocitopenie, anemie, coagulopatii, eozinofilie).
<i>Alopecia</i>	H, Eto/Pto	Încurajați pacientul să tolereze acest efect secundar	Poate avea loc căderea părului sau subțierea acestuia Acest efect este reversibil.
<i>Ginecomastia</i>	Eto/Pto	Încurajați pacientul să tolereze acest efect secundar	Acest efect este reversibil.
<i>Dureri musculare</i>	Lzd	Stoaparea temporară a administrării preparatului.	Monitorizarea nivelului acidului lactic în sânge.
<i>Gust metalic</i>	Eto/Pto, Clr, FQ	Încurajați pacientul să tolereze acest efect secundar.	Acest efect este reversibil.
NOTĂ: Medicamentele notate cu caractere mai evidențiat se asociază într-o măsură mai mare cu reacția adversă respectivă.			

Anexa 21. Comitetul de Management al TB DR

În conformitate cu recomandările GLC și Strategiei DOTS plus, pentru a preveni utilizarea nerațională a medicamentelor (ce poate condiționa extinderea spectrului de rezistență), precum 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 soluționeze problemele apărute în managementul pacienților TB MDR/XDR.

Criteria de includere în tratamentul MDR:

- ✓ De preferință să fie confirmată TB MDR de către un laborator de referință.
- ✓ Să se încadreze în una din categoriile de pacienți cu TB ce au un risc sporit pentru TB MDR.
- ✓ Să fie de acord cu administrarea tratamentului sub directă observare, pe toată durata acestuia.
- ✓ Să se asigure tratamentul direct observat pe durata întregului tratament (de către un cadru medical sau de o persoană instruită).

Crterii de neincludere:

- ✓ 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.

Documentația aferentă pentru evaluarea cazului: Formularul 027/e; Ro arhivă; 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 22. Rezistență încrucișată între medicamentele antituberculoase

<i>Medicamentele</i>	<i>Rezistența încrucișată</i>
Rifampicina	Rifampicina și Rifabutin* au un nivel ridicat de rezistență încrucișată.
Isoniazida	Etionamida/Protionamida* pot avea o rezistență încrucișată cu Isoniazidum, dacă mutația inhA este prezentă.
Aminoglicozidele și polipeptidele	Amikacina și Kanamicina* au rezistență încrucișată foarte înaltă. Kanamicina*/ Amikacina și Capreomicina au rezistență încrucișată moderată, care este asociată cu mutația rrs (implicațiile clinice nu sunt clare). Streptomicina* are rezistență încrucișată redusă cu Kanamicina*/ Amikacina și Capreomicina.
Fluorochinolonele	Fluorochinolonele au rezistență încrucișată variabilă între ele. Datele in vitro sugerează că fluorochinolone de generație mai veche (Levofloxacină, Gatifloxacină*, Moxifloxacină) rămân eficiente atunci când fluorochinolone de generație mai nouă (Ofloxacină) demonstrează rezistență, cu toate că semnificația clinică a acestei constatări nu este cunoscută. Levofloxacină este enantiomerul biologic activ al Ofloxacinei; prin urmare mutațiile care reduc sensibilitatea la Ofloxacină vor reduce sensibilitatea la Levofloxacină. Când Levofloxacină (un fluorochinolon de generația a treia) demonstrează rezistență, nu se știe dacă chinolonele de generația a patra (Moxifloxacină și Gatifloxacină*) rămân eficiente, precum și utilizarea 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 Moxifloxacina și Gatifloxacina*).
Tioamidele	Etionamida și Protionamida* au rezistență încrucișată 100%.
Thioacetazona	Rezistența încrucișată la Isoniazidă, Etionamidă /Protionamidă* și PAS a fost raportată, dar, în general, este considerată joasă.
NOTĂ: Ofloxacina este considerată a fi un fluorochinolon de generația a doua, Levofloxacina de generația a treia, Moxifloxacina și Gatifloxacina* sunt considerate fluorochinolone de generația a patra.	

Anexa 23. Penetrarea medicamentelor antituberculoase în lichidul cefalorahidian

Penetrare bună	Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida, Etionamida, Protionamida*, Cicloserina, Linezolid*, Imipenem, Meropenem.
Penetrare numai în prezența inflamației meningeale	Aminoglicozide (Streptomicina*, Kanamicina*, Amikacina), fluorochinolone (Moxifloxacina, Levofloxacina, Ofloxacina).
Penetrare slabă sau nu penetrează	Etambutol, PAS
Nu sunt date sau sunt puține date	Capreomicina, Clofazimina*, Claritromicina.

Anexa 24. 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 antigenele bacilare produc niveluri înalte de INF- γ când are loc o nouă expunere la antigenele micobacteriene.

Există două 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 antigenele 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 tuberculină.
- 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 tuberculină în țările cu venituri mici și medii pentru diagnosticul infecției tuberculoase latente la copii.

Anexa 25. Indicații și contraindicații pentru îndreptarea copiilor și adolescenților în centrele de reabilitare

1. Centrul de reabilitare „Cornești” - copii cu vârsta de 3-10 ani;
2. 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 tuberculină sau creșterea sensibilității tuberculice 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, patologii cardiovasculare, gastrită/ulcer gastric, pielonefrită, anemie, leucemie, tumori, epilepsie, psihoneuroze etc.)

Completarea școlilor din centrele de reabilitare pentru copii:

1. Centrul de reabilitare „Cornești”: clasele I-IV cu predare în limba română și rusă.
2. 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, or. Chișinău.

Anexa 26. Ghidul informativ adresat părinților: „Ce trebuie să știi 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 bacili, 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 injecție intradermică, în zona deltoidiană a brațului stâng. După injecție 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 vaccinări, 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!

**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 <input type="checkbox"/> Feminin <input type="checkbox"/>
Mediul de reședință a pacientei/lui						Urban <input type="checkbox"/> Rural <input type="checkbox"/>
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 anamneșticului?				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 anamneșticului 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 posttratament 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 Isoniazida la copii din contact cu bolnavi TB?				Examinarea fișei de tratament TB01	
	S-a efectuat tratament preventiv cu Isoniazida la copii HIVinfecțai?				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 privitor 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, Declarația 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						
5.1	În cazul pacientului pierdut din supraveghere, s-a întreprins măsuri pentru a readuce pacientul în tratament?	Da	Nu	N/A	Modul de verificare	Comentariul auditorului
					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:						

BIBLIOGRAFIE

1. American Thoracic Society. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children.//Am.J.Respir.Crit.Care Med., 2000. - p. 1376-1395.
2. Barcan F. Diagnosticul diferențial radiologic în patologia organelor toracale. Ed. Medicală, 1981.
3. Barcan F. Diagnosticul radiologic în patologia organelor toracale. Ed. Medicală, 1980.
4. Chicin Grațiana. ABC-ul vaccinării copiilor.// Ghid adresat părinților. Timișoara, 2003.
5. Core Curriculum on Tuberculosis: What the Clinician Should Know. Sixth Edition, 2013. CDC
6. Crudu V. Controlul infecției în instituțiile medicale implicate în managementul tuberculozei rezistente. Ghid. Chișinău, 2012.
7. Guide de diagnostic et de prise en charge de la tuberculose chez l'enfant. Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires, 2013.
8. Diaconescu Cornelia, Homorodean Daniela, Popa M., Bănică Dorina, Bercea O. Ghid de diagnostic bacteriologic al tuberculozei, Atelierul Tipografic al Centrului de Calcul și Statistică Sanitară și Documentare Medicală, 1998.
9. ERS Taskforce. Tuberculosis Management in Europe.
10. Ghid metodologic de implementare a programului național de control al tuberculozei 2007-2011, Institutul Național de Pneumologie „Marius Nasta”. București, 2007.
11. Gie R. Diagnostic atlas of intrathoracic tuberculosis in children: a guide for low income countries. - Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2003.
12. Goția Stela, Mihăescu T., Ivan D. L. Tuberculoza la copil.//Pneumologia 1999, XLVIII. - p. 69-75.
13. Implementarea strategiei DOTS de control al tuberculozei în România - Îndrumar de supraveghere epidemiologică a tuberculozei și de monitorizare a aplicării Programului Național de Control al Tuberculozei, 2005. - p. 8-9, p. 14-15; p. 22-23; p. 30-33.
14. Îndrumar pentru controlul tuberculozei pentru furnizorii de asistență medicală primară. Pentru țările din regiunea Europeană a OMS cu incidență medie și înaltă a tuberculozei. WHO, New Jersey Medical School, 2004.
15. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Diagnostic Atlas of Intrathoracic Tuberculosis in Children. A Guide for Low-Income Countries, 2003.
16. International Union against Tuberculosis and Lung Disease. Desk guide for the diagnosis and management of tuberculosis in children. Paris, 2010.
17. Laszlo A. Tuberculosis.//Laboratory aspects of diagnosis. Vol. 7, 1999.
18. Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Children: A Field Guide. First Edition: November, 2012.
19. Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Children: A Field Guide. Boston, USA: The Sentinel Project for Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis; July, 2014 (Second Edition).
20. Mihăescu T. Tuberculoza: o introducere în pneumologie. Iași, 1999.
21. Mihălțan Florin. Algoritm de diagnostic în pneumologie. București, 2007, - p. 181-189.
22. Panghea D., Bercea O. Tuberculoza. Diagnostic. Tratament. Profilaxie. Ed. Muntenia, Constanța, 1996.
23. Programul național de control al tuberculozei 2007-2011. București, 2007.
24. Programul National de Control și Profilaxie a Tuberculozei (PNCPT) pentru anii 2016 – 2020, aprobat prin Hotărârea Guvernului RM, nr. 1160 din 20.10.2016.
25. Răduță Mihaela. Actualități în tuberculoza copilului. Cluj Napoca, 2003.
26. Red Book. Report of the Committee on Infections Diseases, American Academy of Pediatrics, 2004.
27. Schaefer Christof. Drugs During Pregnancy and Lactation: Handbook of Prescription Drugs and Comparative Risk Assessment. Gulf Professional Publishing, 2001.

28. Second-Line Antituberculosis Drugs in Children: A Commissioned Review for the World Health Organization 19th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines
29. Starke J. R. Flor Munoz. Tuberculosis.//Nelson Textbook of Pediatrics. - 2000- section 6 - Chap. 252. - p. 885-897.
30. Stoicescu Ioan Paul. Ghidul pentru diagnosticul și tratamentul tuberculozei la copii. Institutul Național de Cercetare-Dezvoltare în Sănătate, București, 2006.
31. Tratamentul tuberculozei. Ghid, ediția a 4-a. Chișinău, 2010.
32. The immunological basis for immunization series: module 5: tuberculosis. WHO, 2011.
33. The PIH Guide to the Medical Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis. 2nd edition. Partners in health, 2013.
34. Tuberculosis Coalition for Technical Assistance. International standards for tuberculosis care, 2nd ed. The Hague, 2009.
35. Tuberculosis: Practical guide for clinicians, nurses, laboratory technicians and medical auxiliaries. Medecins Sans Frontieres / MSF. Partners in Health, 2014 edition.
36. USAID. AIHA. Controlul tuberculozei la nivelul asistenței medicale primare. Ediția a 3-a.
37. Vaccines and biologicals. Part 1. Recommendations from the Strategic Advisory Group of Experts (SAGE). Weekly Epidemiological Record, 2001. - p.373–380.
38. WHO Guidelines for TB. Treatment in National TB Programmes. Geneva, 2000.
39. WHO Dosing instructions for the use of currently available fixed-dose combination TB medicines for children. Geneva, 2009.
40. WHO. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in childhood. Geneva, 2006 (WHO/HTM/TB/2006.371).
41. WHO. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. Geneva, 2003.
42. WHO. Guidelines for TB. Treatment in National TB Programmes. Geneva, 2009.
43. WHO. Guidelines for the Prevention of tuberculosis in Health care Facilities in resource-Limited Setting. Geneva, 1999.
44. WHO. Managing TB at the Raion Level. Training Modules 1 – 14. Geneva, 2003.
45. WHO. Regional Office for Europe. TB Manual - National Tuberculosis Programme Guidelines. Warsaw, 2001.
46. WHO. TB/HIV: A Clinical Manual. Geneva, 1996.
47. WHO. Treatment of Tuberculosis: Guidelines for national Programmes. Geneva, 2010.
48. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva, 2011.
49. World Health Organization. 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.
50. WHO. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care (2017 update)
51. WHO. Chest radiography in tuberculosis detection. Summary of current WHO recommendations and guidance on programmatic approaches. WHO, 2016.
52. WHO. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents: Interim policy guidance. WHO, 2016.
53. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis - 2016 Update. WHO, 2016.
54. WHO. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs. Policy guidance. WHO, 2016.
55. WHO. Systematic screening for active tuberculosis: an operational guide. WHO, 2016.
56. WHO. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO, 2014.
57. WHO. Management of tuberculosis and HIV coinfection. Clinical Protocol for the WHO European Region (2013 revision). WHO, 2013.

58. WHO. Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries. WHO, 2012.
59. WHO. Rapid advice: treatment of tuberculosis in children. WHO 2010.
60. WHO. Childhood TB: Training Toolkit. WHO, 2014.
61. WHO. Systematic screening for active tuberculosis: principles and recommendations. WHO, 2013.
62. WHO. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children – 2nd ed. WHO, 2014.
63. WHO. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. WHO, 2015.
64. WHO. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision. WHO, 2013.
65. WHO policy on collaborative TB/HIV activities: guidelines for national programmes and other stakeholders. WHO, 2012.
66. WHO. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance. WHO, 2014.
67. WHO. Global tuberculosis report 2014. WHO, 2014.
68. WHO. Drug-resistant TB - surveillance & response: Supplement to the Global tuberculosis report 2014. WHO, 2014.
69. Джи Роберт. Атлас по диагностике внутригрудного туберкулеза у детей. М., 2006.
70. Ловачева О.В., Г. Цогт, Б.Бабамурадов. Руководство по лечению туберкулеза у детей, для национальных программ борьбы с Туберкулезом. Всемирная организация здравоохранения. Европейское Региональное Бюро ВОЗ, Противотуберкулезная программа для стран ЦАР. М., 2007.