



*PCI „Tuberculoza la copil”, Ungheni, 2023*

Aprobat

sef IMSP CS Ungheni

Oleg Belbas



**Instituția Medico-Sanitară Publică  
CS Ungheni**

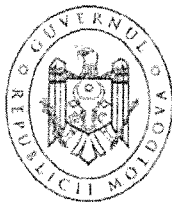
# **TUBERCULOZA LA COPIL**

**Protocol clinic instituțional  
(ediția V)**

**PCN- 55**

*Ungheni, 2023*





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

ORDIN  
mun. Chișinău

03 noiembrie 2023

Nr. 940

### Cu privire la aprobarea Protocolului clinic național „Tuberculoza la copil”, ediția V

În vederea asigurării calității serviciilor medicale acordate populației, în temeiul Hotărârii Guvernului nr.148/2021 Cu privire la organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății,

#### ORDON:

1. Se aprobă Protocolul clinic național „Tuberculoza la copil”, ediția V, conform anexei.
2. Conducătorii prestatorilor de servicii medicale vor organiza implementarea și monitorizarea aplicării în practică a Protocolului clinic național „Tuberculoza la copil”, ediția V.
3. Conducătorul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale va întreprinde măsurile necesare în vederea autorizării și înregistrării medicamentelor și dispozitivelor medicale incluse în Protocolul clinic național „Tuberculoza la copil”, ediția V.
4. Conducătorul Companiei Naționale de Asigurări în Medicină va organiza ghidarea angajaților din subordine de Protocolul clinic național „Tuberculoza la copil”, ediția V, în procesul de executare a atribuțiilor funcționale, inclusiv în validarea volumului și calității serviciilor acordate de către prestatorii încadrați în sistemul asigurării obligatorii de asistență medicală.
5. Conducătorul Agenției Naționale pentru Sănătate Publică va organiza evaluarea:
  - 1) aplicării Protocolului clinic național „Tuberculoza la copil”, ediția V, în cadrul evaluării și acreditării prestatorilor de servicii medicale;
  - 2) respectării cerințelor Protocolului clinic național „Tuberculoza la copil”, ediția V, în contextul controlului activității instituțiilor prestatoare de servicii medicale.
6. Direcția managementul calității serviciilor de sănătate și IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” vor asigura suportul consultativ-metodic în implementarea Protocolului clinic național „Tuberculoza la copil”, ediția V, în activitatea prestatorilor de servicii medicale.
7. Rectorul Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și conducătorii colegiilor de medicină vor organiza implementarea Protocolului clinic național „Tuberculoza la copil”, ediția V, în activitatea didactică a catedrelor respective.
8. Protocolul clinic național „Tuberculoza la copil”, ediția V, va fi plasat pe pagina web oficială a Ministerului Sănătății, la rubrica Legislație/Ghiduri, protocoale, standarde.
9. Se abrogă Ordinul Ministerului Sănătății nr.440 din 05.05.2020 Cu privire la aprobarea Protocolului clinic național „Tuberculoza la copil”.
10. Controlul executării prezentului ordin se atribuie secretarilor de stat.

Ministru

Ala NEMERENCO





INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ  
CENTRUL DE SĂNĂTATE UNGHENI

ORDIN

Nr. 85

„09” 11 2023

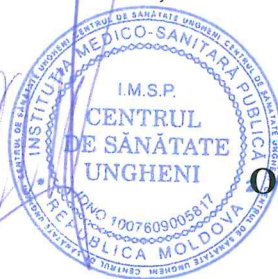
*Despre îndeplinirea Ordinului MS al RM nr.970 din 03.11.23  
cu privire la aprobarea Protocolului Clinic Național  
”Tuberculoza la copil”, ediția V  
în cadrul IMSP CS Ungheeni.*

Întru realizarea prevederilor Ordinului Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr. 970 din 03.11.2023 „Cu privire la aprobarea **Protocolului Clinic Național „Tuberculoza la copil,, ediția V”**, elaborat în vederea asigurării calității serviciilor medicale, în temeiul prevederilor Hotărârii Guvernului nr.148/2021 „Cu privire la organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății” și în scopul asigurării și îmbunătățirii continue a calității asistenței medicale acordate pacienților în cadrul IMSP CS Ungheeni,

ORDON:

1. De implementat în activitatea medicilor de familie IMSP CS Ungheeni Protocolul Clinic Național „**Tuberculoza la copil,, ediția V**”.
2. De monitorizat implementarea, respectarea și eficiența utilizării Protocolului Clinic Național „**Tuberculoza la copil,, ediția V**” în cadrul IMSP CS Ungheeni de către grupul de audit medical intern.
3. De organizat asigurarea cu medicamente necesare, incluse în Protocolul Clinic Național „**Tuberculoza la copil,, ediția V**”.
4. De organizat participarea personalului medical la seminarele zonale ce vor fi organizate în scopul instruirii implementării PCN.
5. De elaborat Protocolul Clinic Instituțional în baza PCN „**Tuberculoza la copil,, ediția V**” în cadrul IMSP CS Ungheeni.
6. Controlul executării prezentului ordin se atribuie Șefului Adjunct pe probleme medicale D-nei Natalia Bargan.

Șef IMSP CS Ungheeni



Oleg BELBAS



## CUPRINS

ABREVIERI.....	3
PREFAȚĂ .....	5
B. GENERALITĂȚI .....	25
C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ.....	29
<i>Identificarea și prioritizarea .....</i>	34
<i>Evaluarea clinică.....</i>	34
<i>Confidențialitatea și consimțământul.....</i>	35
<i>Determinarea perioadei contagioase.....</i>	35
<i>Perioada contagioasă este considerată închisă după următoarele criterii: .....</i>	35
<i>Persoanele contacte cu prioritate pentru examinare.....</i>	36
<i>Tabelul 4. Criteriile de stabilire a pericolului epidemiologic al focarului de infecție TB.....</i>	53
<i>Tabelul 5. Clasificarea focarelor de TB.....</i>	53
<i>Depistarea pasivă a TB (screening-ul simptomatilor).....</i>	58
<i>Depistarea activă a TB (screening-ul sistematic).....</i>	59
<i>Debutul bolii.....</i>	68
<i>Simptomele TB.....</i>	68
<i>Sindrom bronho-pulmonar:.....</i>	69
<i>Tabelul 7. Investigațiile paraclinice necesare pacientului cu TB în funcție de nivelul acordării asistenței medicale. ....</i>	73
<i>Tabelul 10. Spitalizarea și externarea pacienților cu tuberculoză în staționarele de ftiziopneumologie. ....</i>	82
<i>Criterii pentru spitalizare.....</i>	82
<i>Criterii pentru externare .....</i>	82
<i>Internarea bolnavilor se va realiza în: .....</i>	82
<i>Prin intermediul: .....</i>	82
<i>Tabelul 11. Scheme de tratament pentru tuberculoza pulmonară în funcție de grupa de vârstă, severitatea bolii și situația epidemiologică locală.....</i>	85
<i>Tabelul 18. Monitorizarea microbiologică.....</i>	90
<i>Tabelul 19. Managementul întreruperii tratamentului la copii și adolescenți aflați în tratamentul tuberculozei sensibile la medicamente .....</i>	93
<i>Tabelul 22. Monitorizarea tratamentului TB MDR/XDR. ....</i>	113
F. ASPECTE MEDICO-ORGANIZATORICE.....	127
ANEXE.....	128

## ABREVIERI

<b>ABG</b>	Antibiogramă
<b>ADA</b>	Adenozin-dezaminaza
<b>AMP</b>	Asistența medicală primară
<b>AMDM</b>	Agencia Medicamentului și Dispozitivelor Medicale
<b>ALT</b>	Alaninaminotransferaza
<b>AST</b>	Aspartataminotransferaza
<b>BAAR</b>	Bacili acido-alcool-rezistenți
<b>BCG*</b>	Vaccin cu Bacili Calmette-Guerin
<b>BBE</b>	Boala bronșiectatică
<b>BK</b>	Bacilul Koch
<b>BPOC</b>	Bronhopneumopatie cronică obstructivă
<b>CSP</b>	Centrul (ele) de Sănătate Publică
<b>CP</b>	Cancer pulmonar
<b>CDF</b>	Combinatia cu doză fixă
<b>CPV</b>	Cicatrice postvaccinală
<b>CTV</b>	Cabinet de testare voluntară
<b>DOT</b>	Tratament sub directă observare
<b>DOTS</b>	Tratament sub directă observare, de scurtă durată, standardizat ( <i>Directly Observed Treatment, Short-course</i> )
<b>DZ</b>	Diabet zaharat
<b>ECG</b>	Electrocardiografie
<b>EAPI</b>	Eveniment advers post-imunizare
<b>FBSD</b>	Fibrobronhoscopie diagnostică
<b>FP</b>	Medic(i) ftiziopneumolog(i)
<b>FR</b>	Factor(i) de risc
<b>GCS</b>	Glucocorticosteroizi
<b>GL</b>	Ganglion (i) limfatic(i)
<b>HIV</b>	Virusul imunodeficienței umane ( <i>Human Immunodeficiency Virus</i> )
<b>HRCT</b>	Computer Tomografie cu rezoluție înaltă (High-resolution computed tomography)
<b>IMC</b>	Indicele masei corporale
<b>IDR</b>	Testarea intradermică cu Tuberculinum* Mantoux cu PPD ( <i>Intradermal Reaction</i> )
<b>IMSP</b>	Instituție Medico-Sanitară Publică
<b>IFP</b>	Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”
<b>IRM</b>	Imagistica prin Rezonanță Magnetică
<b>i.m.</b>	Intramuscular
<b>i.v.</b>	Intravenos
<b>IReC</b>	Insuficiența renală cronică
<b>LJ</b>	Levenstein-Jensen mediu

<b>Lm</b>	Limfocit (e)
<b>LBA</b>	Lavaj bronho-alveolar
<b>LCR</b>	Lichid cefalorahidian
<b>LDH</b>	Lactatdehidrogenază
<b>MAS</b>	Malnutriție acută severă
<b>mWRD</b>	Test molecular pentru diagnostic rapid recomandat de OMS
<b>MBT</b>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<b>MCS</b>	medicament(e) citostatic(e)
<b>MDR</b>	Multidrogrezistența
<b>MF</b>	Medic de familie
<b>MS RM</b>	Ministerul Sănătății al Republicii Moldova
<b>MSN</b>	Microscopia negativă
<b>MTS</b>	Medicamente antituberculoase standard
<b>OA</b>	Organe abdominale
<b>OBM</b>	Organe ale bazinului mic
<b>OCT</b>	Organe ale cutiei toracice
<b>OMS</b>	Organizația Mondială a Sănătății
<b>PPD</b>	Derivat proteic purificat (tuberculină) ( <i>Purified protein derivative</i> )
<b>PCR (RPL)</b>	Reacție de polimerizare în lanț (Polymerase Chain Reaction)
<b>SFP</b>	Serviciul de fiziopneumologie
<b>SIDA</b>	Sindromul imunodeficienței dobândite
<b>SIME TB</b>	Sistem informatic de monitorizare și evaluare a tuberculozei
<b>SNC</b>	Sistemul nervos central
<b>TARV</b>	Tratament antiretroviral
<b>TB</b>	Tuberculoza
<b>TB EP</b>	Tuberculoza extrapulmonară
<b>TB MDR</b>	Tuberculoza multidrogrezistentă
<b>TB P</b>	Tuberculoza pulmonară
<b>TB RR</b>	Tuberculoza rezistentă la Rifampicinum*
<b>TS</b>	Tomosinteza
<b>TSM</b>	Testul de sensibilitate la medicamente
<b>TB XDR</b>	Tuberculoză cu drogrezistență extinsă
<b>TID</b>	Tratament imunodepresant
<b>USG</b>	Ultrasonografie
<b>VSH</b>	Viteza de sedimentare a hematiilor
<b>Medicamentul*</b>	Medicamentele nu sunt înregistrate în Republica Moldova

**PREFAȚĂ** Protocolul clinic instituțional (PCI) a fost elaborat în baza: PCN-55 ”Tuberculoza la copil”, ediția V, și Ordinul nr. 429 din 21.11.2008 cu privire la modalitatea elaborării, aprobării și implementării protocoalelor clinice instituționale și a protocoalelor locului de lucru” de către grupul de lucru în componență:

Belbas Oleg - șef IMSP CS Ungheni;

Bargan Natalia -șef adjunct pe probleme clinice;

Andrieș Ana – farmacist diriginte;

Marcu Elena – medic pediatru;

Ciobanu Irina - medic de familie;

Morari Tatiana – medic de familie;

Mămăliga Constantin –audit medical intern

Protocolul a fost discutat și aprobat la ședința medicală instituțională pentru aprobarea PCI.

**Data elaborării protocolului:** noiembrie (Aprobat prin Ordinul directorului 85 din 9.11.2023) în baza:

- **PCN-55 ”Tuberculoza la copil”, ediția V**, Aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr.970 din 03.11.2023 Cu privire la aprobarea Protocolului clinic național „Tuberculoza la copil”, ediția V

Protocolul clinic național a fost revizuit conform ultimelor recomandări ale OMS elaborate de Grupurile de Dezvoltare a Ghidurilor (GDG) convocate de OMS, folosind abordarea GRADE (Evaluarea Recomandărilor, Evaluare, Dezvoltare și Evaluare) pentru a rezuma dovezile și a formula recomandări de politică și observații însoțitoare.

Calitatea nivelului de evidență este definită de „Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation” (GRADE) după cum urmează:

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

## SUMARUL RECOMANDĂRILOR

- Persoanele cu simptome clinice și/sau radiologice caracteristice tuberculozei vor fi identificate de către prestatorii de asistență medicală primară din unitățile administrativ-teritoriale respective sau asociațiile obștești active în domeniu 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 Ultra. Aceste investigații se vor efectua în Laboratoarele periferice de nivel 1, teritoriale sau departamentale.
- De la toți pacienții cu simptome clinice caracteristice tuberculozei se vor recolta cel puțin 2 probe de spută pentru examinare microbiologică cu scop de diagnostic.
- Prin metoda microscopică se vor examina ambele probe. Prin Xpert MTB/RIF sau Ultra se va examina doar o probă, preferabil cea matinală.
- Utilizarea metodei Xpert MTB/RIF pentru diagnosticarea tuberculozei și detectarea rezistenței la Rifampicinum\* din urină, mase fecale, specimene nasofaringice și gastrice, alte materiale pentru tuberculoza extrapulmonară, este preferabilă.
- Toți pacienții cazuri noi și recidive, confirmați microbiologic sau clinic, înainte de inițierea tratamentului specific, vor colecta probe pentru izolarea *M. tuberculosis* pe medii de cultură (LJ, MGIT) conform algoritmului. Probele vor fi transportate către Laboratoarele de referință din zona de deservire.
- În cazul unui rezultat Xpert MTB/RIF sau Ultra pozitiv, RIF=REZ– se va efectua Xpert MTB/XDR din spută pentru a stabili rezistența la INH și preparatele de linia 2.
- Toate cazurile confirmate prin metode moleculare TB MDR se vor examina ulterior prin metode culturale MGIT și LJ cu testarea sensibilității la preparatele antituberculoase de linia 2 și preparatele noi.
- Pacienții cu risc sporit de îmbolnăvire TB MDR, dar cu rezultatele Xpert pozitiv, RIF=Sensibil – se vor testa adăugător prin metoda moleculară Xpert MTB/XDR și metode culturale (MGIT, LJ) pentru testarea rezistenței către Isoniazidum\* (preferabil din aceeași probă).
- În cazul pacienților simptomatici cu rezultate negative la ambele metode (microscopia și Xpert), care sunt cu risc sporit de îmbolnăvire TB MDR și la care simptomele clinice și/sau radiologice persistă, se va utiliza metoda culturală (MGIT). În cazul pacienților care sunt în imposibilitate de a expectora sputa, se va examina lavajul gastric pentru identificarea *M. tuberculosis*.

- În localitățile cu prevalență înaltă HIV toți contactii intradomiciliari sau apropiați vor fi consiliați și testați la HIV (*recomandare puternică, certitudine foarte mică a dovezilor*).
- În localitățile cu prevalență mică HIV, tuturor contactilor intradomiciliari sau apropiați ale persoanelor cu TB, care au simptome compatibile cu boala TB li se poate oferi consiliere și testare pentru HIV ca parte a evaluării lor clinice (*recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- Atunci când cazul index este o persoană care trăiește cu HIV, este recomandată testarea la HIV a tuturor contactilor intradomiciliari sau apropiați (*recomandare puternică, certitudine foarte mică a dovezilor*). Adolescenții care trăiesc cu HIV și care puțin probabil să aibă tuberculoză activă trebuie să primească tratament preventiv TB ca parte a unui pachet cuprinzător de îngrijire în HIV. Tratamentul trebuie administrat și persoanelor care primesc TARV, femeilor însărcinate și persoanelor care au fost tratate anterior pentru TB, indiferent de gradul de imunosupresie și chiar dacă testarea infecției TB nu este disponibilă (*recomandare puternică, dovezi de înaltă calitate*).
- Sugarii cu vârsta sub 12 luni care trăiesc cu HIV, care sunt în contact cu o persoană cu TB și care este puțin probabil să aibă boală TB, la o evaluare clinică adecvată sau conform PCN, trebuie să primească TPT (*recomandare puternică, certitudine moderată în estimările efectului*).
- Copiilor cu vârsta de 12 luni și peste, care trăiesc cu HIV și care sunt considerați puțin probabil să sufere de boală TB, în baza unei evaluări clinice adecvate sau în conformitate cu PCN, trebuie să li se ofere TPT ca parte a unui pachet cuprinzător de prevenire și îngrijire HIV, dacă trăiesc într-un loc cu transmitere mare a TB, indiferent de contactul cu TB (*recomandare puternică, certitudine scăzută în estimările efectului*).
- Toți copiii care trăiesc cu HIV și care au finalizat cu succes tratamentul pentru boala TB pot primi TPT (*recomandare condiționată, certitudine scăzută în estimările efectului*).
- Copii cu vârsta sub 5 ani, care au contacte intradomiciliare cu persoanele cu tuberculoză pulmonară confirmată bacteriologic, la care s-a constatat că nu au TB activă, printr-o evaluare clinică adecvată sau în conformitate cu PCN, pot primi TPT chiar dacă testarea infecției TB nu este disponibilă (*recomandare puternică, certitudine mare în estimările efectului*).
- Copii cu vârsta de 5 ani și peste și adolescenții, care au contacte intradomiciliare cu persoanele cu tuberculoză pulmonară confirmată bacteriologic, la care s-a constatat că nu au TB activă, printr-o evaluare clinică adecvată sau în conformitate cu PCN, pot primi TPT (*recomandare condiționată, certitudine scăzută în estimările efectului*).

- Anumite contacte intradomiciliare ale persoanelor cu risc înalt TB MDR, TPT pot fi luate în considerare pe baza evaluării individuale a riscului și a unei justificări clinice solide (*recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului*).
- Persoanele (inclusiv copii și adolescenți) care inițiază tratament anti-TNF, pacienții care primesc dializă, pacienții care se pregătesc pentru transplant hematologic sau de organ și pacienții cu silicoză trebuie să fie sistematic testați și tratați pentru infecția tuberculoasă (*recomandare puternică, certitudine scăzută până la foarte scăzută în estimările efectului*).
- Testarea și tratamentul sistematic al infecției TB pot fi luate în considerare pentru deținuți (copii sau adolescenți), imigranți (copii sau adolescenți) din țările cu povară mare de TB, persoanele fără adăpost (inclusiv copii și adolescenți) și persoanele care consumă droguri (*recomandări condiționate, certitudine foarte scăzută în estimările efectului*).
- Adulții și adolescenții care trăiesc cu HIV trebuie examinați la TB conform algoritmului clinic. Cei care nu raportează nici un simptom (tuse, febră, pierdere în greutate sau transpirații nocturne) puțin probabil să aibă TB activă și trebui să beneficieze de tratament preventiv, indiferent de statul lor de TARV (*recomandare puternică, dovezi de calitate moderată*).
- Adulții și adolescenții care trăiesc cu HIV, care sunt examinați pentru TB conform algoritmului clinic și care raportează oricare dintre simptomele actuale de tuse, febră, pierdere ponderală sau transpirații nocturne, pot avea boală TB și trebuie evaluați pentru TB și alte boli. Dacă boala TB este exclusă, li se oferă tratament preventiv TB (*recomandare puternică, certitudine moderată în estimările efectului*).
- Radiografia toracică poate fi oferită persoanelor care trăiesc cu HIV și primesc TARV, iar tratamentul preventiv trebuie acordat celor fără schimbări pe clișeu radiologic (*recomandare condiționată, dovezi de calitate scăzută*).
- Sugarii și copiii care trăiesc cu HIV, care puțin adaugă în greutate, au febră sau tuse curentă sau care au un istoric de contact cu o persoană cu TB, trebuie evaluați pentru boala TB și alte boli care provoacă astfel de simptome. Dacă boala TB este exclusă după o evaluare clinică adecvată sau conform PCN, acestor copii trebuie să li se ofere tratament preventiv TB, indiferent de vârstă (*recomandare puternică, certitudine scăzută în estimările efectului*).
- Absența oricăror simptome de tuberculoză și absența rezultatelor radiografice anormale pot fi utilizate pentru a exclude tuberculoza în rândul persoanelor HIV negative din contacte intradomiciliare în vârstă de 5 ani sau mai mult și a altor grupuri de risc înainte de tratamentul preventiv TB (*recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului*).

- Testarea la ITB prin testul tuberculinic sau IGRA nu sunt definitive pentru inițierea tratamentului preventiv la persoanele care trăiesc cu HIV sau în contactele intradomiciliare cu copii cu vârstă mai mică de 5 ani (*recomandare puternică, dovezi de calitate moderată*).
- Opțiuni de tratament preventiv TB (TPT) recomandate de OMS la copii și adolescenți:
  - ✓ 6 sau 9 luni de Isoniazidum\*, zilnic (6H sau 9H) (la toate vârstele) (*recomandare puternică, dovezi de calitate înaltă*) **sau**
  - ✓ 3 luni de Isoniazidum\* + Rifapentinum\*, săptămânal (3HP) (la vârsta de 2 ani și mai mult) (*recomandare puternică, dovezi de calitate înaltă*) **sau**
  - ✓ 3 luni de Isoniazidum\* + Rifampicinum\*, zilnic (3HR) (la toate vârstele) (*recomandare puternică, dovezi de calitate înaltă*).
- Ca regimuri alternative de tratament preventiv TB (TPT) pot fi oferite:
  - ✓ 1 lună de Isoniazidum\*, zilnic + Rifapentinum\* (1HP) (de la 13 ani) (*recomandare condiționată, dovezi de calitate scăzută până la moderată*) **sau**
  - ✓ 4 luni de Rifampicinum\*, zilnic (4R) (la toate vârstele) (*recomandare condiționată, dovezi de calitate scăzută până la moderată*).
- Trierea persoanelor cu semne și simptome TB sau cu boală TB, este recomandată pentru a reduce transmiterea de *M. tuberculosis* către lucrătorii medicali (inclusiv lucrătorii din domeniul sănătății comunitare), persoanele care vizitează instituțiile medicale sau alte persoane în zone cu un risc ridicat de transmisie (*recomandare condiționată bazată pe o certitudine foarte scăzută în estimările efectelor*).
- Se recomandă separarea/izolarea respiratorie a persoanelor cu tuberculoză infecțioasă suspectată sau demonstrată, pentru a reduce transmiterea de *M. tuberculosis* către lucrătorii medicali sau alte persoane care vizitează instituțiile medicale (*recomandare condiționată bazată pe o certitudine foarte scăzută în estimările efectelor*).
- Se recomandă inițierea rapidă a tratamentului eficient al tuberculozei la persoanele cu boală TB, pentru a reduce transmiterea *M. tuberculosis* către lucrătorii medicali, persoanele care frecventează instituțiile medicale sau alte persoane în zone cu un risc ridicat de transmitere (*recomandare puternică bazată pe o certitudine foarte scăzută în estimările efectelor*).
- Igiena respiratorie (inclusiv eticheta tusei) la persoanele cu TB suspectată sau confirmată este recomandată pentru a reduce transmiterea de *M. tuberculosis* către lucrătorii medicali, persoanele care frecventează instituțiile medicale sau alte persoane în zone cu risc ridicat de transmitere (*recomandare fermă bazată pe certitudine scăzută în estimările efectelor*).

- Sistemele de lămpi ultraviolete germicide (GUV) sunt recomandate pentru a reduce transmisia de *M. tuberculosis* către lucrătorii medicali, persoanele care frecventează instituțiile medicale sau alte persoane în zone cu risc ridicat de transmitere (*recomandare condiționată bazată pe certitudine moderată în estimările efectelor*).
- Sistemele de ventilație (inclusiv modul natural, mixt, ventilație mecanică și aer recirculat prin filtre de aer cu particule de înaltă eficiență [HEPA] sunt recomandate pentru a reduce transmisia de *M. tuberculosis* către lucrătorii medicali, persoanele care frecventează instituțiile medicale sau alte persoane din zone cu un risc ridicat de transmisie (*recomandare condiționată bazată pe o certitudine foarte scăzută în estimările efectelor*).
- În cadrul unui program de protecție respiratorie, se recomandă respiratoare cu particule pentru a reduce transmisia de *M. tuberculosis* către lucrătorii medicali, persoanele care frecventează instituțiile medicale sau alte persoane în zone cu risc ridicat de transmitere (*recomandare condiționată bazată pe o certitudine foarte scăzută în estimările efectelor*).
- La copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 3 luni și 16 ani cu TB non-severă (fără suspiciuni sau dovezi de TB RR/MDR, trebuie utilizat un regim de tratament de 4 luni (2HRZ(E)/2HR) (*recomandare puternică, certitudine moderată a dovezilor*).
- Copiii și adolescenții cu TB pulmonară severă trebuie tratați cu un regim cu patru medicamente (HRZE) timp de 2 luni, urmat de un regim cu două medicamente (HR) timp de 4 luni, la doze standard (*recomandare puternică, certitudine moderată a dovezilor*).
- Sugarii cu vârsta de 0-3 luni cu TB pulmonară suspectată sau confirmată, sau TB ganglionilor limfatici periferici, trebuie tratați prompt cu regimul de tratament de 6 luni (2HRZ(E)/4HR). Tratamentul poate necesita ajustarea dozei pentru a reconcilia efectul vârstei și posibila toxicitate la sugarii mici. Decizia de ajustare a dozelor trebuie luată de un clinician cu experiență în managementul TB la copii (*recomandare puternică, certitudine scăzută a dovezilor*).
- Pacienții cu vârsta de 12 ani sau peste cu TB pulmonară sensibilă la medicamente pot primi un regim de 4 luni cu Isoniazidum\*, Rifapentinum\*, Moxifloxacinum și Pyrazinamidum (2HPMZ/2HPM) (*recomandare condiționată, dovezi de certitudine moderată*).
- Copiii cu meningită tuberculoasă suspectată sau confirmată trebuie tratați cu un regim cu patru medicamente (HRZE) timp de 2 luni, urmat de un regim cu două medicamente (HR) timp de 10 luni, durata totală a tratamentului fiind de 12 luni. Dozele recomandate pentru tratamentul meningitei tuberculoase sunt

aceleași cu cele descrise pentru TB pulmonară (*recomandare puternică, calitate scăzută a dovezilor*).

- La copiii și adolescenții cu meningită TB confirmată bacteriologic sau diagnosticată clinic (fără suspiciuni sau dovezi de TB MDR/RR), un regim intensiv de 6 luni (6HRZEto) poate fi utilizat ca o opțiune alternativă la regimul de 12 luni (2HRZE/ 10HR) (*recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- Copiii cu TB osteoarticulară suspectată sau confirmată trebuie tratați cu un regim cu patru medicamente (HRZE) timp de 2 luni, urmat de un regim cu două medicamente (HR) timp de 10 luni, durata totală a tratamentului fiind de 12 luni (*recomandare puternică, certitudinea dovezilor scăzută*).
- La copiii cu TB MDR/RR cu vârsta sub 6 ani poate fi utilizat un regim de tratament peroral care conține Bedaquilinum (*recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- Se recomandă o schemă scurtă perorală, care conține Bedaquilinum, cu o durată de 9-12 luni, la pacienții eligibili cu TB MDR/RR, care nu au fost expuși la tratament cu medicamente antituberculoase de linia a doua, utilizate în acest regim de mai mult de 1 lună și la care a fost exclusă rezistența la fluorochinolone (*recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- Bedaquilinum trebuie inclus în regimurile lungi pentru TB MDR pentru pacienții cu vârsta de 18 ani sau mai mult (*recomandare puternică, certitudine moderată în estimările efectului*).
- Bedaquilinum poate fi inclus și în regimurile lungi pentru TB MDR pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 6-17 ani (*recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului*).
- La copiii cu TB MDR/RR cu vârsta sub 3 ani, Delamanidum\* poate fi utilizat ca parte a unor regimuri lungi (*recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- Delamanidum\* poate fi inclus în tratamentul pacienților cu TB MDR/RR, în vârstă de 3 ani sau mai mult, pe regimuri lungi (*recomandare condiționată, certitudine moderată în estimările efectului*).
- La pacienții cu TB MDR/RR cu regimuri lungi, trebuie să fie incluși toți cei trei agenți din grupa A și cel puțin un agent din grupa B, pentru a se asigura că tratamentul începe cu cel puțin patru agenți antituberculoși, care probabil să fie eficienți și că sunt incluși cel puțin trei agenți pentru restul tratamentului, dacă Bedaquilinum va fi întrerupt. Dacă sunt utilizați doar unul sau doi agenți din grupa A, trebuie să fie incluși ambii agenți din grupa B. Dacă regimul nu poate fi compus numai cu agenți din Grupele A și B, se adaugă agenți din Grupa C

pentru a o completa (*recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului*).

- Kanamicinum și Capreomicinum nu trebuie incluse în tratamentul pacienților cu TB MDR/RR în regimuri lungi (*recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului*).
- Levofloxacinum sau Moxifloxacinum trebuie incluse în tratamentul pacienților cu TB MDR/R în regimuri lungi (*recomandare puternică, certitudine moderată în estimările efectului*).
- Linezolidum trebuie inclus în tratamentul pacienților cu TB MDR/R în regimuri lungi (*recomandare puternică, certitudine moderată în estimările efectului*).
- Clofaziminum\* și Cycloserinum\* sau Terizidonum\* pot fi incluse în tratamentul pacienților cu TB MDR/RR în regimuri lungi (*recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului*).
- Ethambutolum poate fi inclus în tratamentul pacienților cu TB MDR/RR în regimuri lungi (*recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului*).
- Pyrazinamidum poate fi inclus în tratamentul pacienților cu TB MDR/RR în regimuri lungi (*recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului*).
- Imipenemum + Cilastatinum sau Meropenemum pot fi incluse în tratamentul pacienților cu TB MDR/RR în regimuri lungi (*recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului*).
- Amikacinum poate fi inclus în tratamentul pacienților cu TB MDR/RR în vârstă de 18 ani sau mai mult, în regimuri lungi, atunci când sensibilitatea a fost demonstrată și pot fi asigurate măsuri adecvate de monitorizare a reacțiilor adverse. Dacă Amikacinum nu este disponibil, Streptomycinum\* îl poate înlocui în aceleași condiții (*recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului*).
- Ethionamidum\* sau Protionamidum\* pot fi incluse în tratamentul pacienților cu TB MDR/RR în regimuri lungi numai dacă Bedaquilinum, Linezolidum, Clofaziminum\* sau Delamanidum\* nu sunt utilizate sau dacă nu sunt posibile opțiuni mai bune de a alcătui un regim (*recomandare condiționată împotriva utilizării, certitudine foarte scăzută în estimările efectului*).
- Acidum para-aminosalicylicum poate fi inclus în tratamentul pacienților cu TB MDR/RR în regimuri lungi numai dacă Bedaquilinum, Linezolidum, Clofaziminum\* sau Delamanidum\* nu sunt utilizate sau dacă nu sunt posibile opțiuni mai bune de a alcătui un regim (*recomandare condiționată împotriva utilizării, certitudine foarte scăzută în estimările efectului*).

- Acidum clavulanicum nu trebuie inclus în tratamentul pacienților cu TB MDR/RR în regimuri lungi (*recomandare puternică împotriva utilizării, certitudine scăzută în estimările efectului*).
- Un regim de tratament care durează 6-9 luni compus din Bedaquilinum, Protionamidum și Lonezolidum (BPaL) poate fi utilizat la pacienții cu tuberculoză multirezistentă (MDR-TB), cu TB rezistentă la fluorochinolone, care fie nu au avut anterior expunere la Bedaquilinum și Lonezolidum sau au fost expuse timp de cel mult 2 săptămâni (*recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului*).
- Testarea la HIV de rutină trebuie să fie oferită tuturor pacienților, inclusiv copiilor, cu TB suspectată și diagnosticată (*recomandare puternică, calitate scăzută a dovezilor*).
- Terapia antiretrovirală trebuie începută cât mai curând posibil în decurs de 2 săptămâni de la inițierea tratamentului antituberculos, indiferent de numărul de CD4, în rândul adolescenților și copiilor care trăiesc cu HIV (cu excepția cazurilor în care sunt prezente semne și simptome de meningită) (*adolescenți: recomandare puternică, dovezi de certitudine de la nivel scăzut până la moderat*); *copii și sugari: recomandare puternică, dovezi de certitudine foarte scăzută*).
- Adolescenții care trăiesc cu HIV și care puțin probabil să aibă tuberculoză activă trebuie să primească tratamentul preventiv ca parte a unui pachet cuprinzător de îngrijire HIV. Tratamentul trebuie acordat acestor persoane indiferent de gradul de imunosupresie, inclusiv celor care urmează TARV și celor tratați anterior cu preparate antituberculoase, precum și femeilor însărcinate (*recomandare puternică, dovezi de înaltă calitate*).
- Rifapentinum\* și Isoniazidum\*, săptămânal, timp de 3 luni, pot fi oferite ca o alternativă la 6 luni de monoterapie cu Isoniazidum\* ca tratament preventiv atât pentru adulți, cât și pentru copiii (*recomandare condiționată, dovezi de calitate moderată*).
- Tratamentul preventiv cu Isoniazidum\* la adolescenții care trăiesc cu HIV și este puțin probabil să aibă boală TB activă trebuie să fie administrat indiferent de gradul de imunosupresie, istoricul tratamentului antituberculos anterior și sarcină (*recomandare condiționată, dovezi de calitate scăzută*).
- La pacienții cu meningită tuberculoasă, trebuie utilizată o terapie inițială adjuvantă cu corticosteroizi (Dexametazonum sau Prednisolonum) redusă treptat, timp de 6-8 săptămâni (*recomandare puternică, certitudine moderată a dovezilor*).
- La pacienții cu pericardită tuberculoasă se poate folosi o terapie inițială adjuvantă cu corticosteroizi (*recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).

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

## **A. INTRODUCERE**

### **A.1. Diagnosticul**

#### **Exemple de diagnoze clinice:**

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

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

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

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

### **A.3. Utilizatorii:**

- Prestatorii de servicii medicale de AMP (medici de familie, asistentele medicului de familie);

### **A.4. Obiectivele 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 monitorizați;
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;
9. Creșterea implicării multisectoriale.

### **A.5. Elaborat: 2012**

### **A.6. Ultima actualizare: 2023**

### **A.7. Revizuire: 2028**

### **A.8. Definițiile folosite în document**

Dacă nu se specifică altfel, termenii definiți aici se aplică așa cum sunt utilizați în acest PCN. Ei pot avea semnificații diferite în alte contexte.

**Aderență:** Măsura în care comportamentul unei persoane (de exemplu, luarea de medicamente, urmarea unei anumite diete, schimbarea stilului de viață) corespunde cu recomandările lucrătorului medical.

**Algoritm integrat de decizie de tratament:** Diagramă care alocă scoruri bazate pe dovezi caracteristicilor microbiologice, clinice și radiologice care permit medicilor să ia decizii cu privire la inițierea tratamentului TB la copii.

**Boală HIV avansată:** Pentru adolescenți și copii cu vârsta de 5 ani și peste, aceasta este definită ca un număr de celule CD4 sub 200 celule/mm<sup>3</sup> sau un eveniment clinic în stadiul 3 sau 4 al OMS la prezentarea pentru îngrijire. Toți copiii cu vârsta sub 5 ani care trăiesc cu HIV trebuie considerați ca având boală în stadiu avansat la prezentare.

**Caz nou:** Episod nou înregistrat de TB la o persoană care nu a fost niciodată tratată pentru TB sau care a primit medicamente antituberculoase mai puțin de 1 lună.

**Caz index TB (pacient index):** Caz de tuberculoză nou depistat sau caz de recidivă, la o persoană de orice vârstă, într-o gospodărie anumită sau în alt spațiu 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).

**Caz sursă:** Persoană cu TB activă care i-a infectat pe alții într-un spațiu nou. Acesta ar putea fi pacientul index sau o altă persoană care nu a fost identificată.

**Cercetare operațională sau cercetare de implementare:** În contextul acestui PCN, cercetare aplicată care urmărește dezvoltarea bazei de dovezi critice care să informeze adoptarea eficientă, susținută și integrată a intervențiilor în cadrul unui sistem de sănătate pentru a îmbunătăți sănătatea sau rezultatele tratamentului. O astfel de cercetare se ocupă de decalajul de cunoștințe dintre eficacitate, sustenabilitatea și practica curentă pentru a produce cele mai mari rezultate în controlul bolii.<sup>1</sup> Cercetarea operațională oferă, de asemenea, factorilor de decizie informații care să le permită să îmbunătățească performanța programelor lor de sănătate.<sup>2</sup>

**Contact:** orice persoană care a fost expusă cazului index TB.

**Contact intradomiciliar:** Persoana 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:** Persoana care nu este de la domiciliu, dar care a partajat cu cazul index un spațiu închis, cum ar fi un loc de adunare socială, instituție de educație, instruire, odihnă sau facultate, pentru perioade îndelungate în timpul zilei în ultimele 3 luni anterioare inițierii episodului curent de tratament.

**Depistarea activă a cazurilor (tuberculoză):** Screening-ul și testarea inițiată de către lucrători medicali în comunități folosind echipe mobile, cu utilizarea

<sup>1</sup> Guide to operational research in programs supported by the Global Fund. Geneva: Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria; 2007 ([https://www.who.int/hiv/pub/operational/or\\_guide\\_gf.pdf](https://www.who.int/hiv/pub/operational/or_guide_gf.pdf), accessed 11 March 2022).

<sup>2</sup> Expanding capacity for operations research in reproductive health: summary report of a consultative meeting. Geneva: World Health Organization; 2003 ([https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67936/WHO\\_RHR\\_02.18.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67936/WHO_RHR_02.18.pdf?sequence=1&isAllowed=y), accessed 11 March 2022).

radiografiei mobile și testelor moleculare rapide. Termenul este uneori folosit sinonim cu „screening sistematic”.

**Depistarea pasivă a cazurilor:** este ansamblul de măsuri luate în scop diagnostic TB, după ce pacientul se prezintă din proprie inițiativă la medic cu semne și simptome sugestive de boală, care le recunoaște ca fiind grave. Această abordare presupune îndeplinirea a 4 condiții: (1) persoana să prezinte semnele și simptomele de TB activă; (2) să se prezinte unei unități medicale adecvate; (3) lucrătorul medical să evalueze corect dacă persoana îndeplinește criteriile pentru prezumția de TB; și (4) să aplice cu succes un algoritm diagnostic cu sensibilitate și specificitate adecvate.

**Descentralizare:** În funcție de standardul din mediile de cercetare utilizate pentru comparator, aceasta include furnizarea, accesul sau capacitatea pentru servicii de tuberculoză pentru copii și adolescenți la un nivel inferior al sistemului de sănătate decât cel mai de jos nivel în care acestea sunt furnizate în mod curent. În majoritatea situațiilor, descentralizarea se aplică la nivelul spitalului raional (spitalul de prim nivel de referință) și/sau la nivelul asistenței medicale primare și/sau la nivelul comunității. Intervențiile pentru descentralizare includ consolidarea capacității diferitelor cadre de lucrători din domeniul sănătății, extinderea accesului la serviciile de diagnosticare, asigurarea disponibilității medicamentelor pentru TB pentru copii și adolescenți și urmărirea copiilor și adolescenților cu TB sau cu tratament preventiv.

**Reacții adverse:** orice reacție medicală nefavorabilă care poate apărea la o persoană cu TB în timpul tratamentului cu un produs farmaceutic, dar care nu are neapărat o relație cauzală cu tratamentul.

**Reacții adverse grave:** Reacțiile adverse care pot duce la deces sau la o experiență care pune viața în pericol, la spitalizare sau prelungirea spitalizării, la dizabilitate persistentă sau semnificativă sau la o anomalie congenitală. Sunt incluse reacțiile adverse grave care nu duc imediat la unul dintre aceste rezultate, dar care necesită o intervenție pentru a preveni apariția unui astfel de rezultat. Reacțiile adverse grave pot necesita o intervenție drastică, cum ar fi sistarea medicamentului suspectat de a fi cauzat reacția.

**Grupe de vârstă:** cu excepția cazului în care se prevede altfel, termenii utilizați în acest manual se aplică următoarele definiții:

- Sugar: cu vârsta sub 1 an (12 luni).
- Copil: cu vârsta sub 10 ani.
- Copil mic: cu vârsta sub 5 ani.
- Adolescent: 10-19 ani (inclusiv).
- Adolescent tânăr: 10-14 ani.
- Adolescent mai în vârstă: 15-19 ani.
- Adult: 20 de ani sau peste.

**Gradul de evaluare, dezvoltare și evaluare a recomandărilor (GRADE):** Sistem de evaluare a calității dovezilor și puterii recomandărilor. Această abordare este explicită, cuprinzătoare, transparentă și pragmatică.<sup>3</sup>

**Investigarea contactului:** Identificarea sistematică a persoanelor, inclusiv a copiilor și adolescenților, cu TB activă și infecție TB nedagnosticată anterior, printre contactele unui pacient cu TB index din gospodărie și în medii comparabile în care are loc transmiterea. Constă în identificarea, evaluarea clinică și/sau testarea și furnizarea unui tratament adecvat pentru TB (pentru persoanele cu TB confirmată) sau tratament preventiv TB (pentru persoanele fără TB activă).

**Infecție tuberculoasă (ITB):** Stare de răspuns imun persistent la stimularea prin antigenele *Mycobacterium tuberculosis* fără nicio dovadă de TB activă manifestă clinic. Aceasta este denumită „infecție TB”, diferit de „TB activă”. Nu există un test standard de aur pentru identificarea directă a infecției cu *M. tuberculosis* la om. Majoritatea persoanelor infectate nu au semne sau simptome de TB, dar sunt expuse riscului de a dezvolta TB activă. Termenul „infecție TB latentă” a fost înlocuit cu termenul „infecție TB”.

**Îngrijire integrată centrată pe familie:** Modelele de îngrijire centrate pe familie se referă la intervenții selectate pe baza nevoilor, valorilor și preferințelor copilului sau adolescentului și ale familiei sau îngrijitorului acestora. Aceasta poate include educație pentru sănătate, comunicare, suport material sau psihologic. Serviciile integrate se referă la abordări de consolidare a colaborării, coordonării, integrării și armonizării serviciilor TB pentru copii și adolescenți cu alte programe și servicii legate de sănătatea copilului. Aceasta poate include integrarea modelelor de îngrijire pentru screening-ul, prevenirea, diagnosticarea și tratamentul tuberculozei cu alte platforme existente de furnizare de servicii pentru sănătatea mamei și a copilului (de exemplu, îngrijire prenatală, managementul integrat al cazurilor comunitare, managementul integrat al bolilor copilăriei) și alte servicii conexe (de ex. HIV, nutriție, imunizare). Alte exemple includ evaluarea copiilor și adolescenților cu comorbidități comune (de exemplu, meningită, malnutriție, pneumonie, boli pulmonare cronice, diabet, HIV) pentru TB și strategii de sănătate comunitară care integrează conștientizarea, educația, screening-ul, prevenirea și identificarea cazurilor la copii și adolescenți, activități de instruire și furnizare de servicii.

**Locuri cu transmitere sporită a tuberculozei:** Locuri cu o frecvență ridicată de persoane cu TB activă nedetectată sau nedagnosticată sau în care sunt prezenți persoane cu TB baciliferă și există un risc ridicat de transmitere a TB. Persoanele cu TB sunt cele mai contagioase atunci când sunt netratate sau tratate inadecvat. Răspândirea este crescută prin procedurile generatoare de aerosoli și prin prezența unor persoane foarte sensibile.

<sup>3</sup> GRADE is a transparent framework for developing and presenting summaries of evidence. It provides a systematic approach for making clinical and public health practice recommendations. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336:924.

**Managementul programatic al tratamentului preventiv al tuberculozei:** Toate activitățile coordonate de către personalul medical public (privat) și de comunitate cu scopul extinderii tratamentului preventiv al tuberculozei la persoanele care au nevoie de el.

**Malnutriție acută severă:** este definită de scorul Z mai mic de -3 (greutate pentru înălțime/greutate pentru lungime), circumferința brațului foarte redusă (sub 115 mm) sau de prezența edemelor localizate la nivelul membrelor inferioare.<sup>4</sup>

**Model diferențiat de furnizare de servicii HIV:** Abordare centrată pe persoană pentru a simplifica furnizarea de servicii HIV în cascadă în moduri care să servească mai bine nevoilor persoanelor care trăiesc cu HIV și să reducă sarcinile inutile asupra sistemului de sănătate.

**Numărul necesar pentru screening:** numărul de persoane care trebuie să fie supuse unui screening pentru a diagnostica o persoană cu TB activă.

**Persoane care consumă droguri:** Persoane care consumă substanțe psihoactive dăunătoare sau periculoase, care ar putea avea un impact negativ asupra sănătății, vieții sociale, resurselor sau situației legale.

**Pneumonie severă:** Tuse sau dificultăți de respirație plus cel puțin unul dintre următoarele:

- cianoză centrală sau saturație de oxigen <90% la pulsoximetrie;
- semne sugestive pentru insuficiență respiratorie (de exemplu, wheezing (respirație șuierătoare), erupție nazală, retragere toracică foarte severă);
- semne de pneumonie cu semne generale de pericol (incapacitatea de a se alăpta sau de a bea, vărsături persistente, letargie sau inconștiență, convulsii, stridor la un copil calm, malnutriție severă).

**Rezultatele tratamentului și recidiva:** Categoriile pentru rezultatele tratamentului utilizate în acest PCN și termenul „recidiva” au fost aplicate conform definițiilor convenite pentru utilizarea programelor naționale de răspuns la TB.

**Screening sistematic pentru tuberculoza activă:** Identificarea sistematică a persoanelor cu risc de TB activă într-un grup țintă predeterminat prin evaluarea simptomelor și utilizarea testelor, examinărilor sau a altor proceduri care pot fi aplicate rapid. Pentru cei care se testează pozitiv, diagnosticul trebuie stabilit prin unul sau mai multe teste diagnostice și evaluări clinice suplimentare. Acest termen este uneori folosit interschimbabil cu „depistarea activă a cazurilor de tuberculoză”. Trebuie să fie diferențiat de testarea infecției TB (cu TCT sau IGRA).

**Subponderal:** În rândul adolescenților, aceasta se referă de obicei la un indice de masă corporală sub 18,5. În rândul copiilor cu vârsta sub 10 ani, se referă de obicei la un scor Z al greutatei pentru vârstă respectivă sub -2 deviații standard.

---

<sup>4</sup> Pocket book of hospital care for children: guidelines for the management of common childhood illnesses, 2nd edition. Geneva: World Health Organization; 2013 ([https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/81170/9789241548373\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/81170/9789241548373_eng.pdf), accessed 27 September 2021).

**Tuberculoză (TB):** stare de boală cauzată de *Mycobacterium tuberculosis*. În acest PCN, este denumită în mod obișnuit „TB activă” pentru a o deosebi de „infecția TB”.

**Tuberculoză pulmonară (TBP) (clasificare):** Orice caz confirmat bacteriologic sau diagnosticat clinic de TB care implică parenchimul pulmonar sau arborele traheobronșic, inclusiv limfadenopatia intratoracică tuberculoasă (mediastinală și/sau hilară), fără anomalii radiografice la nivelul plămânilor.<sup>5</sup> TB miliară este clasificată ca TBP deoarece există leziuni la nivelul plămânilor. O persoană cu TBP și TB extrapulmonară trebuie clasificată ca având TBP.

**Tuberculoză pulmonară non-severă definită în scopul determinării duratei tratamentului pentru tuberculoza sensibilă la medicamente:** TB ganglionilor limfatici intratoracici fără obstrucție a căilor respiratorii; revărsat pleural TB necomplicat sau boala pulmonară, non-cavitară, limitată la un lob al plămânilor și fără pattern miliar.

**Tuberculoza pulmonară extinsă (sau avansată):** prezența cavităților bilaterale sau leziuni parenchimatoase în 3 și mai multe segmente la radiografia cutiei toracice. La copiii cu vârsta sub 15 ani, boala avansată este de obicei definită prin prezența cavităților sau a procesului bilateral pe radiografia cutiei toracice.

**Tuberculoză extrapulmonară (TB EP) (clasificare):** Orice caz confirmat bacteriologic sau diagnosticat clinic de TB care implică alte organe decât plămâni (de exemplu, pleura, ganglionii limfatici periferici, abdomen, tractul genito-urinar, piele, articulații și oase, meninge).<sup>6</sup>

**Tuberculoză extrapulmonară severă:** Prezența leziunilor miliare (diseminate) sau a meningitei tuberculoase. La copiii și adolescenții cu vârsta sub 15 ani, formele extrapulmonare de boală, altele decât limfadenopatia (ganglioni limfatici periferici sau ganglioni limfatici intratoracici fără compresie) sunt considerate a fi severe.

**Tuberculoză prezumtivă:** Persoană care prezintă simptome sau semne sugestive de tuberculoză.

**Tuberculoză confirmată bacteriologic:** TB diagnosticată într-o probă biologică printr-un test rapid aprobat de OMS, cum ar fi Xpert® MTB/RIF/Ultra, sau LF-LAM, frotiu microscopic sau cultură.

**Tuberculoză cu rezistență extinsă la medicamente (TB XDR):<sup>7</sup>**

- TB pre-XDR: TB cauzată de tulpini de *Mycobacterium tuberculosis* care corespund definiției TB multidrorezistentă (TB MDR) sau TB rezistentă la

<sup>5</sup> Following a WHO expert consultation in September 2021, intrathoracic lymph node TB is now classified as pulmonary TB in children.

<sup>6</sup> Following a WHO expert consultation in September 2021, intrathoracic lymph node TB is now classified as pulmonary TB in children.

<sup>7</sup> Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis, 27-29 October 2020. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://www.who.int/publications/i/item/meeting-report-of-the-who-expert-consultation-on-the-definition-of-extensively-drug-resistant-tuberculosis>, accessed 11 March 2022).

Rifampicinum\* (TB RR) și care sunt, de asemenea, rezistente și la orice fluorochinolone.<sup>8</sup>

- TB XDR: TB cauzată de tulpini de *M. tuberculosis* care corespund definiției TB MDR/RR și care sunt, de asemenea, rezistente și la orice fluorochinolone și la cel puțin un medicament suplimentar din Grupa A.<sup>9</sup>

**Tuberculoză multidrogrezistentă (TB MDR):** TB cauzată de tulpini de *Mycobacterium tuberculosis* care sunt rezistente cel puțin la Rifampicinum\* și la Isoniazidum\*.

**Tuberculoză rezistentă la Rifampicinum\* (TB RR):** TB cauzată de tulpinile *Mycobacterium tuberculosis* rezistente la Rifampicinum\*. Aceste tulpini pot fi sensibile sau rezistente la Isoniazidum\* (TB MDR) sau rezistente la alte medicamente antituberculoase de linia întâi sau a doua. În acest PCN și în alte ghiduri, cazurile de TB MDR și TB RR sunt grupate ca TB MDR/RR și sunt eligibile pentru tratament cu un regim pentru TB MDR.

**Tuberculoză sensibilă la Rifampicinum\*, rezistentă la Isoniazidum\*:** TB cauzată de tulpini de *Mycobacterium tuberculosis* rezistente la Isoniazidum\* și sensibile la Rifampicinum\*.

**Test cutanat la tuberculină (TCT):** Injectarea intradermică a unei combinații de antigene micobacteriene care provoacă un răspuns imun (hipersensibilitate de tip întârziat), reprezentată de indurație, care poate fi măsurată în milimetri. TCT este utilizat pentru a diagnostica infecția TB.

**Test de eliberare a interferonului gamma (testul IGRA):** Test de sânge care este utilizat pentru diagnosticul infecției cu *Mycobacterium tuberculosis* prin măsurarea răspunsului imun al organismului la micobacteriile TB.

**Testarea sensibilității la medicamente (TSM):** testare *in vitro* folosind fie metode molecular-genetice pentru a detecta mutațiile care conferă rezistență, fie metode fenotipice pentru a determina sensibilitatea la un medicament.<sup>10</sup>

**Tratat anterior:** Persoanele care au primit medicamente antituberculoase anterior 1 lună sau o perioadă mai lungă. Este posibil ca persoanele tratate anterior au administrat un regim de primă linie pentru tuberculoza sensibilă la medicamente sau un regim de linia a doua pentru formele rezistente la medicamente.

**Tratamentul preventiv al tuberculozei (TPT):** Tratament oferit persoanelor considerate cu risc sporit de apariție a TB active pentru a reduce acest risc. Denumit și „tratamentul infecției TB” sau „tratamentul preventiv al TB”.

<sup>8</sup> The fluoroquinolones include levofloxacin and moxifloxacin as currently recommended by WHO for inclusion in shorter and longer regimens.

<sup>9</sup> Group A medicines are currently levofloxacin or moxifloxacin, bedaquiline and linezolid; therefore, XDR-TB is MDR/RR-TB that is resistant to a fluoroquinolone and either bedaquiline or linezolid (or both). Group A medicines could change in the future. Therefore, the terminology “Group A” is appropriate here and will apply to any Group A medicines in the future.

<sup>10</sup> Implementing tuberculosis diagnostics: a policy framework. Geneva: World Health Organization; 2015 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/162712>, accessed 11 March 2022).

## A.9. Informația epidemiologică.

Tuberculoza (TB) este o boală prevenibilă și vindecabilă, dar care continuă să afecteze viața și dezvoltarea a milioane de copii și adolescenți. Copiii și adolescenții cu vârsta sub 15 ani reprezintă aproximativ 11% din toate cazurile de tuberculoză la nivel global. Aceasta înseamnă că, 1,1 milioane de copii și adolescenți cu vârsta sub 15 ani se îmbolnăvesc cu TB în fiecare an. TB este, de asemenea, frecventă la adolescenți, în special la adolescenții cu vârsta cuprinsă între 15-19 ani, estimativ jumătate de milion de cazuri la nivel global în fiecare an. TB are un impact major asupra sănătății și bunăstării adolescenților. Spre deosebire de copiii mici, adolescenții sunt un grup de risc important pentru transmiterea din cauza infecțiozității bolii și a unei mobilități sociale ridicate.

Copiii se pot prezenta cu TB activă la orice vârstă, dar cel mai frecvent la vârste cuprinse între 1 și 4 ani, în medii cu prioritate mare a TB. Copiii care dezvoltă boala TB o fac de obicei în decurs de un an de la infectarea cu *Mycobacterium tuberculosis*. Îmbolnăvirea copiilor de TB este un indicator al transmiterii recente și în curs de desfășurare a *M. tuberculosis* în comunitate. Sugarii și copiii mici, în special cei cu vârsta sub 2 ani, prezintă un risc mai mare de a dezvolta formele diseminate și meningită tuberculoasă, care sunt asociate cu morbiditate și mortalitate ridicată. Adolescenții cu TB prezintă de obicei o formă contagioasă a TB, așa cum se observă de obicei la adulți (de exemplu, cu cavități la radiografia cutiei toracice și boală confirmată bacteriologic).

Tuberculoza reprezintă una dintre problemele prioritare de sănătate publică, iar prevenirea și controlul acesteia constituie obiective strategice de interes național. Începând cu anii 2000, Republica Moldova a implementat cu succes o serie de politici și măsuri care vizează prevenirea și îngrijirea tuberculozei și implicarea constantă a asistenței medicale primare în depistarea oportună și tratamentul direct observat (DOT/VST). Este asigurat acces universal la diagnosticul și tratamentul tuberculozei de calitate pentru toate persoanele cu o acoperire geografică completă.

Impactul sever al COVID-19 din ultimii 3 ani a fost extrem de provocator la nivel global. Perturbările cauzate de pandemie au scăzut numărul de persoane diagnosticate și tratate de TB, au afectat drepturile persoanelor cu TB, au dus la creșterea mortalității cauzate de TB. Progresele înregistrate în prevenirea și managementul cazurilor tuberculozei în Republica Moldova au fost profund afectate de pandemia COVID-19. Cel mai dramatic a fost afectată depistarea cazurilor de tuberculoză, fiind legată atât de disponibilitatea resurselor în sistemul de sănătate, cât și accesarea serviciilor din partea populației. În Republica Moldova în anul 2020 s-a constatat o reducere cu 38,7% a numărului cazurilor noi și recidive TB depistate comparativ cu anul 2019, iar în anii 2021 și 2022, datorită eforturilor comune de control al TB, numărul de cazuri diagnosticate cu TB a crescut. Incidența cazuri noi și recidive privind tuberculoza în anul 2022 a constituit 68.9 la 100 mii populație (2122 cazuri); în 2021 - 67,1 la 100 mii populație (2068 cazuri), în anul 2020 a constituit 56.7 la 100 mii populație (1759 cazuri). Incidența cazuri noi și recidive TB la copii în anul 2022 a constituit 16.3 la 100 mii populație (106 cazuri), în 2021 - 17.3 la 100 mii populație (112 cazuri). Se atestă o scădere cu 5.8%. În anul 2022 au

fost înregistrate 103 cazuri noi de tuberculoză la copii comparativ cu 106 cazuri noi în anul 2021, incidența fiind de 15.9 la 100 mii populație (16.3 - în 2021). Se atestă o scădere cu 2.5%. Recidive TB la copii pentru 2022 – 0.5 la 100 mii populație (3 cazuri), pentru 2021 – 0.9 la 100 mii populație (6 cazuri). Se atestă o scădere cu 44.4%.

Programul național de răspuns la tuberculoză pentru anii 2022-2025 (PNRT) aprobat prin Hotărârea Guvernului RM nr.107 din 23.02.2022 este un document de politici, pe termen mediu și cuprinde prioritățile Guvernului, orientate spre aplicarea strategiilor inovative întru reducerea poverii tuberculozei în RM. Programul a fost elaborat în conformitate cu prevederile Legii ocrotirii sănătății nr. 411/1995, Legii nr. 10/2009 privind supravegherea de stat a sănătății publice, Legii nr.153/2008 cu privire la controlul și profilaxia tuberculozei, Planului național de acțiuni în domeniul drepturilor omului pentru anii 2018–2022 aprobat prin Hotărârea Parlamentului nr. 89/2018, Strategiei OMS „End TB” pentru anii 2015-2035. Scopul Programului este reducerea poverii tuberculozei ca problemă de sănătate publică în RM. Obiectivul general al Programului este reducerea poverii tuberculozei în RM prin reducerea mortalității cu 75%, a incidenței cu 50%.

## B. GENERALITĂȚI

Nivelul de asistență medicală primară		
Descriere (măsuri)	Motivele (repere)	Pașii (modalități de realizare)
<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>
<b>1. Profilaxie</b>		
1.1. Profilaxia nespecifică (de igienă personală și în societate)	<p>Prevenirea infectării cu MBT a copiilor sănătoși.</p> <p>Prevenirea evoluției spre TB activă a copiilor infectați cu MBT.</p> <p>Reducerea semnificativă a probabilității dezvoltării tuberculozei.</p> <p>Limitarea contactului persoanelor bolnave de TB activă (îndeosebi eliminării de bacili) cu copiii sănătoși, acasă și în instituțiile de învățământ pe perioada eliminării de bacili.</p>	<p><b>Standard/Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Supravegherea copiilor cu risc sporit de îmbolnăvire de tuberculoză și examinarea lor (casetă 11).</li> <li>● Identificarea tuturor contactilor și referirea acestora pentru investigare în vederea excluderii TB.</li> <li>● Supravegherea contactilor în jurul bolnavului de TB (casetă 2).</li> <li>● Lucrul în focarele de tuberculoză (casetele 6, 7; tabelul 4-5).</li> <li>● Colaborarea cu rețeaua lucrătorilor sociali pentru asigurarea cu serviciu a păturilor vulnerabile.</li> <li>● Respectarea controlului infecției TB (casetele 8, 9).</li> </ul> <p><b>Se recomandă:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Implicarea comunității și a autorităților publice locale în activități de informare a populației despre tuberculoză (casetă 2).</li> <li>● Promovarea alimentației raționale și a modului sănătos de viață, recomandări privind ameliorarea condițiilor de trai.</li> <li>● Consilierea privind: reducerea consumului abuziv de alcool, consumului de tutun și droguri la adolescenți în rândul familiilor afectate de TB.</li> <li>● Implicarea membrilor societății (membrii familiei, vecini, reprezentanți ai cultelor, lucrători sociali și ai primăriilor, ONG-ilor locale etc.) în măsurile de prevenire a TB.</li> <li>● Tratatamentul maladiilor cronice concomitente.</li> </ul>

1.2. Profilaxia specifică	Vaccinarea BCG* nu reduce riscul apariției TB dar previne dezvoltarea formelor grave de TB și complicațiilor ei. Protejează organismul împotriva transformării infecției TB în boala TB.	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Vaccinarea BCG se efectuează conform prevederilor calendarului de vaccinare, începând cu ziua a doua după naștere (casetă 3; tabelul 1).</li> <li>● Tratatamentul preventiv TB (casetele 4, 5; tabelele 2; 3).</li> </ul>
<b>2. Depistare</b>		
2.1. Depistarea activă (screening-ul sistematic)	Permite depistarea precoce.	<p><b>Standard/Obligativ:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Formarea grupelor cu risc sporit de îmbolnăvire de tuberculoză (casetele 10 - 13; tabelul 6).</li> <li>● Examinarea copiilor și adolescenților din grupele cu risc sporit de îmbolnăvire de tuberculoză (casetele 13 - 14; tabelul 6).</li> <li>● Anamneza (casetă 14).</li> <li>● Examenul obiectiv (casetă 15).</li> <li>● TCT sau IGRA pentru testarea la infecția TB la copiii și adolescenții din grupurile cu risc sporit de îmbolnăvire de tuberculoză (tabelul 6).</li> <li>● Examenul radiologic OCT.</li> <li>● Referirea pentru consultație la medicul specialist FP.</li> </ul> <p><b>Se recomandă:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Implicarea în activități de depistare a tuberculozei a comunității (lucrători sociali, autoritatea publică locală etc.).</li> <li>● LF-LAM</li> </ul>
2.2. Depistarea pasivă (screening-ul simptomaticilor)	Examinarea copiilor și adolescenților suspecți la TB contribuie la depistarea precoce și la reducerea numărului de cazuri cu forme extinse.	<p><b>Standard/Obligativ:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Identificarea copiilor și adolescenților simptomatici în momentul adresării la lucrătorul medical (casetă 10).</li> <li>● Depistarea copiilor și adolescenților suspecți la TB din rândul simptomaticilor (casetă 10).</li> <li>● Anamneza (casetă 14).</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>● Examenul obiectiv (casetă 15).</li> <li>● Examenul paraclinic (tabelul 4).</li> <li>● TCT sau IGRA (tabelul 6).</li> <li>● Hemoleucograma.</li> <li>● Examenul radiologic OCT.</li> <li>● Informarea și testarea la markerii HIV.</li> <li>● Examenul materialului biologic la MBT (casetă 16, tabelele 8, 9).</li> <li>● Referirea pentru consultație la medicul specialist FP.</li> <li>● Respectarea controlului infecției TB.</li> </ul>
<p><b>3. Tratament</b></p>		
<p>3.1. Tratamentul antituberculos medicamentos</p>	<p>Tratamentul antituberculos medicamentos se indică cu scopul de a:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● preveni transmiterea TB altor persoane;</li> <li>● vindeca pacientul cu restabilirea calității vieții;</li> <li>● preveni dezvoltarea și răspândirea rezistenței medicamentoase;</li> <li>● preveni complicațiile;</li> <li>● preveni decesele cauzate de progresarea tuberculozei;</li> <li>● preveni dezvoltarea recidivelor.</li> </ul>	<p><b>Standard/Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Respectarea schemei și a regimului de tratament indicat de către FP (casetele 17-44; tabelele 10 - 21).</li> <li>● Monitorizarea tratamentului antituberculos (casetele 27, 28; tabelele 18, 22, 23).</li> <li>● Administrarea tratamentului antituberculos sub observare directă (DOT) sau susținut video (VST), cu respectarea strictă a indicațiilor FP-ului.</li> <li>● Completarea formularului cu indicarea zilnică a medicamentelor administrate.</li> <li>● Depistarea, monitorizarea reacțiilor adverse și raportarea acestora către secția de „Autorizare medicamente, evaluare clinică și farmacovigilență” AMDM și FP-ului (casetele 28, 29).</li> <li>● Depistarea și raportarea FP-ului a cazurilor de întrerupere a tratamentului și consilierea pacientului în vederea reînținerii imediate în tratament (tabelul 24).</li> <li>● Respectarea controlului infecției TB.</li> <li>● Completarea documentației medicale (casetă 51).</li> </ul> <p><b>Se recomandă:</b></p>

3.2. Tratamentul nemedicamentos	Asigurarea aderenței la tratament.	<ul style="list-style-type: none"><li>● Tratament patogenetic și simptomatic.</li></ul> <p><b>Se recomandă:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>● Excluderea sau reducerea intensității factorilor de risc.</li><li>● Consilierea și instruirea pacientului TB, instruirea membrilor familiei/părinților prin programe educaționale (casetele 46 - 48).</li><li>● Motivarea pacientului cu TB (acordarea stimulentelelor, a suportului social etc.), (casetele 48, 49).</li><li>● Consilierea psihologică.</li><li>● Implicarea comunității (lucrători sociali, autoritatea publică locală etc.) în scopul asigurării aderenței la tratament (casetă 46).</li></ul>
---------------------------------	------------------------------------	---

## C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ

### C.1.1. Algoritmul de diagnostic al TB

#### Factori de risc [1, 7, 9, 13, 14, 17, 18]

**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 spre TB activă.



#### 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, centre de găzduire temporară, locuri de detenție, orfelină, centre de plasament.

#### Factorii de risc crescut de progresare a infecției tuberculoase spre TB activă:

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

#### INDICATORI CLINICI

##### TB P

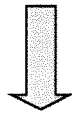
- Tusea cel puțin 2-3 săptămâni.
- Dispneea progresivă.
- Expectorăția sputei.
- Hemoptizie, hemoragie pulmonară.
- Inapetență.
- Transpirații nocturne.
- Febră.
- Scădere ponderală.

##### 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.**

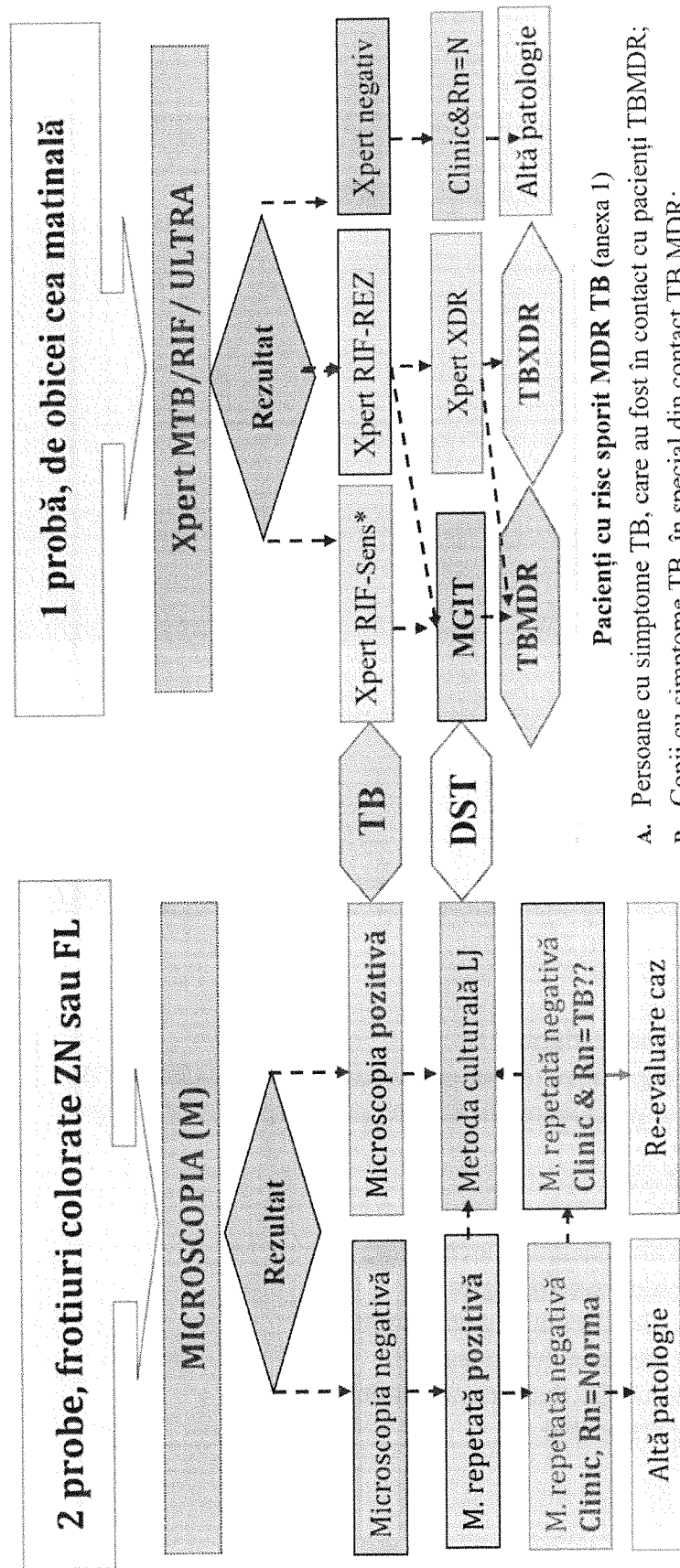
<b>Criteriile diagnostice și investigații:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Examenul obiectiv.</li> <li>• Hemoleucograma.</li> <li>• Consilierea și testarea la marcherii HIV.</li> <li>• Examinarea materialului patologic la MBT (XpertMTB/RIF Ultra, microscopia; metoda culturală).</li> <li>• Examen radiologic OCT sau/și al altor organe (în cazul TB EP).</li> <li>• În cazul statutului HIV pozitiv anterior cunoscut - metode rapide de diagnostic al TB.</li> </ul>
<b>Investigații clinice suplimentare:</b>
<p><b>Tuberculoza pulmonară:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FBSD.</li> <li>• TCT sau IGRA pentru testarea la infecția TB.</li> <li>• TS digitală; HRCT OCT.</li> </ul> <p><b>Tuberculoza extrapulmonară:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• USG: OA, sistemul urogenital, OBM.</li> <li>• TS digitală și HRCT organelor interne, coloanei vertebrale, articulațiilor (în cazul TB EP).</li> <li>• USG, IRM.</li> </ul>



<b>Diagnostic diferențial</b>
<p><b>În TB P - cu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pneumonie;</li> <li>• cancer pulmonar;</li> <li>• patologia organelor mediastinului;</li> <li>• maladii pulmonare supurative (abces pulmonar, gangrena pulmonară);</li> <li>• bronșectazii; procese pulmonare diseminate; pneumopatiile interstițiale difuze.</li> </ul> <p><b>În cazul suspjecției TB EP – cu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pleurezie nespecifică;</li> <li>• maladii nespecifice ale sistemului locomotor;</li> <li>• maladii nespecifice ale tractului digestiv;</li> <li>• maladii nespecifice ale sistemului genito-urinar;</li> <li>• maladii nespecifice ale țesutului cutanat;</li> <li>• meningitele netuberculoase (bacteriene, virale);</li> <li>• maladii nespecifice ale ochilor.</li> </ul>

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

**EXAMINAREA PERSOANELOR CU SIMPTOME SUGESTIVE PENTRU TUBERCULOZA**



**Pacienți cu risc sporit MDR TB (anexa I)**

- A. Persoane cu simptome TB, care au fost în contact cu pacienți TBMDR;
- 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 TB : persoane fără adăpost, utilizatori de droguri;
- F. Grupele cu risc sporit, la care sunt prezente simptome sugestive TB- lucrători medicali sau persoane care îngrijesc bolnavi cu TB MDR ; neoplasm, diabet, hepatita, hemodializa, tratamente imunosupresive etc;
- G. Pacienți cu suspecție la recidivă a TB
- H. Pacienții cu simptome clinice TB extrapulmonară, în special meningită.

\*Rezultatele Xpert RIF-Sens, pentru pacienți cu risc sporit MDR TB (anexa I) se vor testa adăugător prin Xpert MTB/XDR pentru aprecierea rezistenței către INH.

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

<p>Actualmente nu există o metodă unanim acceptată și sigură pentru diagnosticul de laborator al TB și, adeseori, 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 instituțiile medico-sanitare primare din unitățile administrativ-teritoriale respective și vor fi direcționate către cabinetul de ftiziopneumologie din raionul/municipiul respectiv pentru un consult desfășurat final, cu indicarea investigațiilor clinice, paraclinice și de laborator respective. Pentru examinarea acestor pacienți se va indica examenul microscopic și metoda molecular-genetică Xpert MTB/RIF Ultra. Aceste investigații se vor efectua în Laboratoarele periferice de nivel 1, dislocate teritoriale sau departamentale.</p>
<p>De la toți pacienții cu simptome clinice caracteristice tuberculozei pulmonare se vor recolta cel puțin 2 probe de spută (lavaj bronșic sau gastric) pentru examinare microbiologică cu scop de diagnostic.</p>
<p>Prin metoda microscopică se vor examina ambele probe, prin Xpert MTB/RIF sau Ultra se va examina doar o probă, preferabil cea matinală.</p>
<p>Utilizarea metodei Xpert MTB/RIF Ultra pentru diagnosticarea tuberculozei și detectarea rezistenței la Rifampicinum* din urina, masele fecale, specimene nasofaringice și gastrice, alte materiale pentru tuberculoza extrapulmonară, este preferabilă.</p>
<p>La toți pacienții cazuri noi și recidive, confirmați microbiologic sau clinic, înainte de inițierea tratamentului specific, se vor colecta probe pentru izolarea <i>M. tuberculosis</i> pe medii de cultură (LJ, MGIT) conform algoritmului. Probele vor fi transportate către Laboratoarele de Referință din zona de deservire.</p>
<p>În cazul unui rezultat Xpert MTB/RIF sau Ultra pozitiv, RIF=REZ– se va efectua Xpert MTB/XDR din spută pentru a stabili rezistența la INH și preparatele linia 2.</p>
<p>Toate cazurile de TB MDR confirmate prin metode moleculare se vor examina ulterior prin metode culturale MGIT și LJ cu testarea sensibilității la preparatele antituberculoase de linia 2 și preparatele noi.</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 Xpert MTB/XDR și metode culturale (MGIT, LJ) pentru testarea rezistenței către Isoniazidum* (preferabil din aceeași proba).</p>
<p>Pentru pacienții simptomatici cu rezultate negative la ambele metode (microscopia și Xpert), 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>
<p>Pacienții care sunt în imposibilitate de a expectora sputa, se va examina lavajul gastric, masele fecale pentru identificarea <i>M. tuberculosis</i>.</p>

## C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR

### C.2.1 Măsurile profilactice în societate.

#### Caseta 2. Principiile măsurilor profilactice TB în societate:

- Realizarea măsurilor de reducere a consumului abuziv de alcool, droguri, tutun și a altor deprinderi vicioase în rândul familiilor afectate de TB..
- Promovarea modului sănătos de viață.
- Colaborarea cu rețeaua lucrătorilor sociali pentru acordarea de servicii copiilor în dificultate și familiilor lor.
- 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.
- Implicarea comunității și a autorităților publice locale, ONG în acțiuni de suport social pentru păturile vulnerabile ale populației.

#### Caseta 2. Tactica referitoare la contactul cu pacienții de TB.

**Persoana contactă** - orice persoană care a fost expusă cazului index TB.

**Caz index TB** (pacient index) - caz de tuberculoză nou depistat sau caz de recidivă, la o persoană de orice vârstă, într-o gospodărie anumită sau în alt spațiu 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 froturilor 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, instituție de educație, instruire, odihnă 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 persoanelor contacte cazului index.**

Examinarea persoanelor contacte ajută la identificarea persoanelor cu TB nediagnosticsată, reducând astfel inoportunitatea inițierii tratamentului și transmiterea ulterioară a TB. De asemenea, este esențială pentru prevenirea tuberculozei prin îmbunătățirea accesului la TPT pentru persoanele contacte.

### Pași cheie în examinarea contactilor

Următorii pași în examinarea contactilor sunt importanți (nu neapărat în ordinea enumerată):

- Revizuiți informațiile disponibile despre pacientul index.
- Evaluați durata și gradul de infecțiozitate a pacientului index pentru a identifica persoanele contacte.
- Consiliați pacientul index și enumerați persoanele contacte intradomiciliare și apropiate.
- Elaborați un plan pentru examinarea persoanelor contacte în consultare cu pacientul index sau cu părintele sau tutorele acestuia.
- Luați în considerare alte persoane contacte pentru examinare.
- Efectuați vizite la domiciliu sau invitați persoanele contacte la instituție medicală pentru depistarea infecției TB sau a TB active.
- Efectuați o evaluare clinică a persoanelor contacte și trimiteți-le pentru testare pentru infecția TB sau TB activă și pentru testarea la HIV, după caz.
- Oferiți tratament pentru TB activă sau TPT conform eligibilității și oferiți sprijin continuu până la finalizarea tratamentului.
- Verificați caracterul complet al examinării contactilor și încercați să găsiți persoanele contacte care lipsesc și să completați informațiile lipsă.
- Asigurați înregistrarea și raportarea sistematică a întregului proces de examinare a persoanelor contacte.

Identificarea și prioritizarea	Evaluarea clinică
<p>Este un proces sistematic de identificare a persoanelor contacte cu risc major de progresare a infecției tuberculoase spre TB activă.</p> <p>Incluce:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Primul interviu - pacientul index trebuie să fie interviuat cât mai curând posibil după diagnostic, de preferință în decurs de o săptămână, pentru a obține detalii despre persoanele contacte intradomiciliare sau apropiate;</li> <li>✓ Al doilea interviu - poate fi necesar pentru a obține contacte</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• Examinarea clinică a persoanelor care au contactat cu pacienți TB: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ istoricul complet al persoanei;</li> <li>✓ examenul clinic;</li> <li>✓ TCT sau IGRA la copii 0-19 ani;</li> <li>✓ examenul radiologic OCT;</li> <li>✓ persoanele identificate cu simptome sugestive pentru TB sunt supuse examinărilor microbiologice</li> </ul> </li> </ul>

<p>suplimentare și pentru a completa orice informații lipsă;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Informațiile din interviu trebuie înregistrate în fișa medicală al pacientului;</li> <li>✓ Evaluarea riscului contactilor de a avea (prezența simptomelor sugestive pentru TB) sau a dezvoltării TB.</li> </ul>	<p>(microscopia sputei la BAAR, Xpert MTB/RIF Ultra, cultura).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atunci când cazul index este o persoană care trăiește cu HIV, este recomandată testarea la HIV a tuturor contactilor intradomiciliari sau apropiați.</li> <li>• Persoanele contacte care au simptome sugestive pentru TB activă trebuie să fie consiliați și testați la HIV, ca parte a evaluării lor clinice.</li> </ul>
<p><b>Recomandările privind examinarea persoanelor contacte și testarea la HIV</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• În localitățile cu prevalența înaltă HIV toți persoanele din contact intradomiciliar sau apropiat vor fi consiliați și testați la HIV (recomandare puternică, certitudine foarte mică a dovezilor).</li> <li>• În localitățile cu prevalența mică HIV, tuturor persoanelor din contact intradomiciliar sau apropiat cu persoanele cu TB care au simptome compatibile cu boala TB li se poate oferi consiliere și testare pentru HIV ca parte a evaluării lor clinice (<i>recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor</i>).</li> <li>• Atunci când cazul index este o persoană care trăiește cu HIV, este recomandată testarea la HIV a tuturor persoanelor din contact intradomiciliar sau apropiat (<i>recomandare puternică, certitudine foarte mică a dovezilor</i>).</li> </ul> <p><b>Notă:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• Copiii din contact cu bolnavii TB, la care, după o evaluare clinică adecvată, s-a exclus TB activă, li se prescrie tratamentul preventiv TB.</li> </ul>	
<p><b>Confidențialitatea și consimțământul.</b></p> <p>Păstrarea confidențialității în timpul examinării persoanelor contacte este o provocare din cauza relațiilor sociale dintre și în rândul cazurilor index și a contactilor lor. Părinții sau tutela prezintă informația despre persoanele contacte. Este necesară o examinare adecvată pentru a proteja inviolabilitatea vieții private, confidențialitatea și drepturile omului tuturor persoanelor care participă la examinarea contactilor, precum și pentru a preveni stigmatizarea și discriminarea. Toate persoanele trebuie tratate cu respect și confidențialitatea trebuie păstrată.</p>	
<p><b>Determinarea perioadei contagioase.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 luni anterioare inițierii tratamentului.</li> <li>• În cazuri grave - mai mult de 1 an.</li> </ul>	
<p><b>Perioada contagioasă este considerată închisă după următoarele criterii:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tratament eficient (demonstrat prin rezultatele microscopiei directe) mai mult de 2 săptămâni;</li> <li>• diminuarea simptomelor;</li> <li>• răspuns microbiologic.</li> </ul>	

**Persoanele contacte cu prioritate pentru examinare.**

Evaluarea clinică a persoanelor din contact intradomiciliar sau apropiat 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 contactați:

- ✓ 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 trăiesc cu HIV);
- ✓ copiilor și adolescenților din contact cu cazuri index cu TB MDR sau TB XDR (confirmată sau suspectată).

**Factorii de risc major de infectare cu *M. tuberculosis*.**

**Factorii de risc major de progresare a infecției tuberculoase spre TB activă.**

**Vezi factorii de risc mai sus.**

**C.2.1.2 Profilaxia specifică.****C.2.1.2.1 Vaccinarea BCG\*.****Caseta 3. Evaluarea caracteristicilor generale ale profilaxiei specifice a tuberculozei prin vaccinarea BCG\*.****Generalități:**

- BCG oferă o protecție bună (până la 90%) împotriva formelor severe de TB, inclusiv meningita tuberculoasă și TB miliară, dacă este administrată în perioada neonatală. Deși vaccinarea neonatală oferă și protecție împotriva TB pulmonare la copii, ea previne în principal progresia către forme diseminate de TB. Vaccinul BCG poate fi administrat în siguranță împreună cu alte vaccinuri de rutină pentru copii, inclusiv doza la naștere împotriva hepatitei B.

**Indicații:**

- Obligatoriu toți nou-născuții, în lipsa contraindicațiilor, 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 TCT; după 2 luni de viață – cu TCT, fiind vaccinați BCG\* cei cu rezultatul negativ al TCT (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 TCT 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 de la mame HIV pozitive se va lua în funcție de rezultatul testării la infecția HIV (ADN HIV) în primele 48 ore de la naștere. În

cazul rezultatului negativ al testului la infecția HIV (ADN HIV) în primele 48 ore de la naștere și cu condiția că gravida a urmat TARV mai mult de 4 săptămâni până la naștere și ARN HIV la 36 săptămâni a fost mai mic de 40 copii/ml – toți copiii trebuie vaccinați în maternitate. În cazul rezultatului negativ al testului la infecția HIV (ADN HIV) în primele 48 ore de la naștere, dar gravida a urmat TARV mai puțin de 4 săptămâni până la naștere sau n-a urmat deloc, sau ARN HIV la 36 săptămâni a fost mai mare de 40 copii/ml – vaccinarea copilului trebuie să fie amânată până la primirea rezultatului negativ la a doua testare la ADN HIV, la vârsta de 6 săptămâni.

- În cazul rezultatului pozitiv al testului la infecția HIV (ADN HIV) în primele 48 ore sau la 6 săptămâni, vaccinarea BCG\* este contraindicată.
- Nou-născuții născuți de femei cu TB pulmonară confirmată bacteriologic care nu prezintă simptome de TB trebuie să primească TPT după excluderea TB active. Copilul trebuie urmărit și monitorizat în mod regulat privind apariția simptomelor și semnelor care sugerează TB. Dacă sugarul rămâne asimptomatic și este HIV-negativ, vaccinarea BCG trebuie asigurată folosind o doză normală pentru sugari la 2 săptămâni după terminarea întregului curs de TPT.

### **Contraindicații medicale pentru vaccinarea copiilor cu BCG\*:**

În pofida siguranței sale, BCG este un vaccin viu atenuat (*M. bovis BCG*).

#### 1. Contraindicațiile includ:

- Stările imunodeficitare (imunodeficiențe congenitale, dereglări dobândite ale sistemului imunitar în cazuri de neoplasme, leucemie, tratament de lungă durată cu imunodepresante, radioterapie).
- Reacția pozitivă la TCT.

#### 2. Precauții:

- Copii născuți de mame care trăiesc cu HIV;
- Copii nevaccinați cu boli acute, boli cronice în acutizare.

#### **Notă.**

În afecțiunile perinatale ale SNC (inclusiv paralizie infantilă cerebrală fără convulsii) – vaccinarea se va efectua peste o lună după compensarea sindromului convulsiv și/sau normalizarea indicilor LCR.

### **Cauzele de bază în apariția evenimentelor adverse post imunizare BCG\*:**

- Inocularea unei doze de vaccin mai mare decât este prevăzut de instrucțiunea de utilizare.
- Injectarea vaccinului într-un loc de inoculare nepermis și mai profund decât intradermal sau nerespectarea tehnicii de administrare a vaccinului.
- Reconstituirea vaccinului cu alți solvenți decât cel produs de același producător ca și vaccinul.
- Reconstituirea vaccinului cu o cantitate incorectă de solvent.
- Păstrarea și mânuirea incorectă a vaccinului, solventului.
- Nerespectarea asepticiei la mânuirea și administrarea vaccinului.
- Ignorarea contraindicațiilor medicale pentru imunizarea BCG\*.
- Particularități individuale ale organismului la imunizare.

### **Evenimente adverse post-imunizare (EAPI):**

Foarte puține evenimente severe au loc după administrarea vaccinului BCG. Acestea au loc la mai puțin de 13 persoane din fiecare zece mii de doze administrate de vaccin BCG. Majoritatea copiilor fac o reacție locală obișnuită.

În mod normal, când este administrat vaccinul BCG, la locul inoculării apare o infiltrație. Aceasta, de obicei dispare peste 30 de minute. Peste 2-4 săptămâni, în locul injectării se dezvoltă o papulă, care evoluează în veziculă și apoi ulceratie. Leziunea se menține timp de 2-5 luni și în final rezultă într-o cicatrice mică aproximativ de 2-10 mm în diametru. Totuși, lipsa cicatricei la un copil cu vaccinarea documentată nu semnifică lipsa protecției împotriva tuberculozei.

Alte EAPI includ: Limfadenita axilară/cervicală, tumefiere sau abcese reci (limfadenita supurativă), uneori, ganglionii limfatici axilari sau cubitali se tumefiază sau se dezvoltă un abces.

Din EAPI foarte rare fac parte:

1. Reacție locală lupoidă care trece în câteva luni, cheloide și lupus tuberculosis (1/200000 doze),
2. Osteite/osteomielite provocate de vaccinul BCG,
3. Meningita tuberculoasă, cât și infecția generalizată provocată de vaccinul BCG întâlnite, de regulă, la persoanele cu imunodeficiențe pronunțate.

**Pentru confirmarea diagnosticului de Eveniment adverse post-imunizare 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 EAPI post-vaccinale se stabilește pe baza examenului clinic, radiologic și de laborator.

**Managementul Evenimente adverse post-imunizare**

- În multe cazuri, EAPI locale și regionale se rezolvă fără intervenție, dar tratamentul poate include antibiotice per orale (BCG este rezistent la Pyrazinamidum, iar unele tulpini sunt parțial rezistente la Isoniazidum\*), aspirarea cu ac a maselor fluctuante și rezecția (înlăturarea) chirurgicală a ganglionilor limfatici afectați, împreună cu analgezice precum paracetamolul. O analiză sistematică efectuată în 2013 nu a găsit nici-o dovadă a vreunui beneficiu al utilizării antibioticelor perorale pentru a trata procesele locale sau regionale induse de BCG. La persoanele cu limfadenopatie formatoare de abcese, aspirația cu ac a abceselor oferă ameliorarea durerii.
- Copiii cu reacțiile adverse sistemice necesită trimitere către îngrijire specializată. Nu există recomandări clare privind tratamentul bolii BCG diseminate, dar managementul include de obicei Isoniazidum\*, Rifampicinum\* și Ethambutolum (cu sau fără un fluorochinolonă, cum ar fi Levofloxacinum). Poate fi necesară intervenția chirurgicală, în funcție de localizare.

**Notă.** Evenimentele adverse post imunizare BCG\* se declară nominal pe Fișa de raportare a EAPI conform Anexei nr. 2 la Ordinul MS nr. 1019 din 05.11.2020 „Privind funcționarea sistemului de evaluare a cauzalității și clasificare a evenimentelor adverse post-imunizare”

**Tabelul 1. Clasificarea clinică a EAPI după vaccinarea BCG\*.**

<b>EAPI BCG</b>	<b>Definiția standard de caz</b>	<b>Intervalul de manifestare după vaccinare</b>
<b>reacții locale</b>		
Abces rece	Formațiune cu aspect de tumefiere cu/fără schimbarea culorii pielii de pe ea; indoloreabilă la palpate, în centru poate fi observată fluctuația; este adesea însoțită de o creștere reactivă a ganglionilor limfatici axilari. Este posibilă deschiderea spontană și excizarea acestuia.	De la 2 săpt. la 8 luni
Ulcer	Leziune a pielii și țesutului adipos subcutanat. Are o dimensiune de la 10 mm în diametru (marginile sunt subminate, infiltrarea în jur este slab exprimată, baza poate fi acoperită cu secreție purulentă).	De la 2 săpt. la 6 luni
Cicatrice cheloidă	Formațiune densă supradenivelată cu o dimensiune de la 10 mm cicatricei este rotunjită, eliptică, uneori stelată. Suprafața netedă, lucioasă. Culoare de la roz deschis la maroniu. Poate fi însoțită de o senzație de mâncărime, înțepături și posibil, durere.	După 1 an
<b>reacții sistemice</b>		
Limfadenită regională	Inflamația a cel puțin unui ganglion limfatic de la 10 mm în diametru sau mai mult. Localizare obișnuită – regiunea axilară stângă, este posibilă inflamarea altor ganglioni limfatici: supra- și/sau subclaviculari, cervical, și în regiunea umărului.	De la 2 săpt. la 6 luni
Exantem	Erupții abundente, difuze și polimorfe	0-30 zile
<b>alte reacții</b>		
Infecția BCG diseminată	Infecție generalizată și persistentă (uveită, lupus	1-12 luni

	eritematos), care apare după administrarea vaccinului BCG și care este confirmată prin identificarea tulpinii <i>Mycobacterium bovis</i> . De obicei, la persoanele imunocompromise.	
Osteită (osteomielită)	Inflamație specifică a țesutului osos confirmată prin identificarea tulpinii <i>Mycobacterium bovis</i>	3-36 luni
Sindromul post-BCG	Manifestare clinică a unui sindrom care apare la scurt timp după administrarea vaccinului BCG, în mare parte fiind de natură alergică: eritem nodos, granulom inelar, erupție cutanată etc.	până la 1 an

### C.2.2.2. Tratamentul preventiv al tuberculozei.

#### C.2.2.2.1. Tratamentul preventiv al tuberculozei.

##### **Caseta 4. Managementului programatic a tratamentului preventiv al tuberculozei:**

- Managementului programatic a tratamentului preventiv al tuberculozei (TPT) implică o serie de activități coordonate și implementate de prestatorii de servicii de sănătate atât publici, cât și privați, dar și cu participarea comunității, a cărui scop este de a îmbunătăți accesul la tratamentul preventiv împotriva tuberculozei pentru toți cei cărora li se va indica tratamentul.
- Este crucial să se ajungă la situația în care persoanele cele mai expuse riscului de a se îmbolnăvi de TB efectuează screening-ul cu regularitate cu scopul de a depista faza activă a bolii. În egală măsură, este important să subliniem că la excluderea TB active, anumitor grupuri li se va propune de a fi examinate cu scopul de a depista infecția tuberculoasă (ITB) și li se va oferi posibilitatea de a administra un tratament preventiv TB (TPT). Acest lucru va contribui la menținerea sănătății persoanei și va reduce probabilitatea de transmitere a TB în comunitate. Este imperios de a implementa o abordare integrată pentru punerea în aplicare a *acordării asistenței medicale antituberculoase în cascadă*, nu doar pentru a identifica toate persoanele cu tuberculoză, ci și pentru a extinde cadrul de aplicare a *managementului programatic a tratamentului preventiv al tuberculozei*.

OMS identifică două populații largi de copii și adolescenți cu risc care au nevoie de o evaluare sistematică pentru eligibilitatea la TPT:

- copii și adolescenți cu risc crescut de progresie de la infecția TB la TB activă, inclusiv copiii și adolescenții care trăiesc cu HIV și adolescenții cu comorbidități

specifice sau sub tratament specific (de exemplu, tratament anti-TNF, pacienții care primesc dializă, pacienții care se pregătesc pentru transplant hematologic sau de organ);

- copiii și adolescenții cu probabilitate crescută de expunere la TB, inclusiv contactele intradomiciliare ale persoanelor cu TB confirmată bacteriologic și ale celor care trăiesc în medii instituționale sau aglomerate (de exemplu, persoane fără adăpost, persoane care consumă droguri).

### **Grupele țintă în rândul copiilor și adolescenților care necesită TPT:**

#### **Sugarii, copiii și adolescenții care trăiesc cu HIV:**

- Adolescenții care trăiesc cu HIV și care puțin probabil să aibă tuberculoză activă trebuie să primească tratamentul preventiv TB ca parte a unui pachet cuprinzător de îngrijire în HIV. Tratamentul trebuie administrat și persoanelor care primesc TARV, femeilor însărcinate și persoanelor care au fost tratate anterior pentru TB, indiferent de gradul de imunosupresie și chiar dacă testarea infecției TB nu este disponibilă (*recomandare puternică, dovezi de înaltă calitate*).
- Sugarii cu vârsta sub 12 luni care trăiesc cu HIV care sunt în contact cu o persoană cu TB și care este puțin probabil să aibă TB activă la o evaluare clinică adecvată sau conform PCN trebuie să primească TPT (*recomandare puternică, certitudine moderată în estimările efectului*).
- Copii cu vârsta de 12 luni și mai mari care trăiesc cu HIV și care sunt considerați puțin probabil să sufere de boală TB în baza unei evaluări clinice adecvate sau în conformitate cu PCN trebuie să li se ofere TPT ca parte a unui pachet cuprinzător de prevenire și îngrijire HIV, dacă trăiesc într-un loc cu transmitere mare a TB, indiferent de contactul cu TB (*recomandare puternică, certitudine scăzută în estimările efectului*).
- Toți copiii care trăiesc cu HIV și care au finalizat cu succes tratamentul pentru TB activă pot primi TPT (*recomandare condiționată, certitudine scăzută în estimările efectului*).

#### **Persoane cu contacte intradomiciliare (indiferent de statutul HIV):**

- Copii cu vârsta sub 5 ani, care au contacte intradomiciliare cu persoanele cu tuberculoză pulmonară confirmată bacteriologic, la care sa constatat că nu au TB activă printr-o evaluare clinică adecvată sau în conformitate cu PCN, pot primi TPT chiar dacă testarea infecției TB nu este disponibilă (*recomandare puternică, certitudine mare în estimările efectului*).
- Copii cu vârsta de 5 ani și mai mult și adolescenții, care au contacte intradomiciliare cu persoanele cu tuberculoză pulmonară confirmată bacteriologic, la care s-a constatat că nu au TB activă printr-o evaluare clinică adecvată sau în conformitate cu PCN, pot primi TPT (*recomandare condiționată, certitudine scăzută în estimările efectului*).
- La anumite persoane cu risc sporit care au contacte intradomiciliare cu persoane cu TB MDR, TPT poate fi luată în considerare pe baza evaluării individuale a

riscului și a unei justificări clinice solide (*recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului*).

### **Alți copii și adolescenți expuși riscului:**

- Copii și adolescenți care inițiază tratament anti-TNF, pacienții care primesc dializă, pacienții care se pregătesc pentru transplant hematologic sau de organ și pacienții cu silicoză trebuie să fie sistematic testați și tratați pentru infecția tuberculoasă (*recomandare puternică, certitudine scăzută până la foarte scăzută în estimările efectului*).
- Testarea și tratamentul sistematic al infecției TB pot fi luate în considerare pentru deținuți (copii sau adolescenți), imigranți (copii sau adolescenți) din țările cu povară mare de TB, persoanele fără adăpost (inclusiv copii și adolescenți) și persoanele care consumă droguri (*recomandare condiționate, certitudine foarte scăzută în estimările efectului*).

### **Notă:**

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

## **Tabelul 2. Etapele prealabile inițierii tratamentului preventiv TB.**

### **1. Excluderea TB active prin:**

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

### **Recomandări privind excluderea bolii TB înainte de a începe tratamentul preventiv TB:**

- Adolescenții care trăiesc cu HIV trebuie examinați la TB conform unui algoritm clinic. Cei care nu raportează nici un simptom (tuse, febră, pierdere în greutate sau transpirații nocturne) puțin probabil să aibă TB activă și trebuie să beneficieze de tratament preventiv, indiferent de statul lor de TARV (*recomandare puternică, dovezi de calitate moderată*).
- Adolescenții care trăiesc cu HIV, care sunt examinați pentru TB conform unui algoritm clinic și care raportează oricare dintre simptomele actuale de tuse, febră, pierdere ponderală sau transpirații nocturne pot avea TB activă și trebuie evaluați pentru TB și alte boli și li se oferă tratament preventiv TB dacă TB activă este exclusă (*recomandare puternică, certitudine moderată în estimările efectului*).
- Radiografia toracică trebuie oferită persoanelor care trăiesc cu HIV și primesc TARV, iar tratamentul preventiv trebuie acordat celor fără schimbări pe clișeul radiologic (*recomandare condiționată, dovezi de calitate scăzută*).

- Sugarii și copiii care trăiesc cu HIV care puțin adaugă în greutate, au febră sau tuse curentă sau care au un istoric de contact cu o persoană cu TB trebuie evaluați pentru boala TB și alte boli care provoacă astfel de simptome. Dacă boala TB este exclusă după o evaluare clinică adecvată sau conform ghidurilor naționale, acestor copii trebuie să li se ofere tratament preventiv TB, indiferent de vârstă (*recomandare puternică, certitudine scăzută în estimările efectului*).
- Absența oricăror simptome de tuberculoză și absența rezultatelor radiografice anormale pot fi utilizate pentru a exclude tuberculoza în rândul persoanelor HIV negative din contacte intradomiciliare în vârstă de 5 ani sau mai mult și a altor grupuri de risc înainte de tratamentul preventiv TB (*recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului*).

#### **Testarea infecției tuberculoase:**

- Pentru testarea ITB se va utiliza de bază testul cutanat la Tuberculinum\* (TCT), alternativ testul de eliberare a interferon-gamma (Interferon gamma releasing assay - IGRA) (*recomandare puternică, dovezi de calitate foarte scăzută*).
- Nici TCT, nici IGRA nu pot fi utilizate pentru a diagnostica TB activă și nici pentru confirmarea diagnosticului la copii și adolescenți suspecți cu TB activă.
- Testarea la ITB prin TCT sau IGRA nu sunt definitive pentru inițierea tratamentului preventiv la persoanele care trăiesc cu HIV sau în contactele intradomiciliare cu copii cu vârsta mai mică de 5 ani (*recomandare puternică, dovezi de calitate moderată*).
  - Persoanele care trăiesc cu HIV și care urmează tratament antiretroviral (inclusiv adolescenții și copiii) beneficiază de TPT, indiferent dacă testul este pozitiv sau negativ pentru infecția TB.
  - Persoanele care trăiesc cu HIV, care nu sunt supuși tratamentului antiretroviral și care sunt testate pozitiv pentru infecția TB beneficiază mai mult de TPT decât cei care au fost testați negativ.
  - OMS recomandă ca testarea infecției cu TB să nu fie o cerință pentru inițierea TPT în rândul persoanelor care trăiesc cu HIV și copiilor contacti cu vârsta sub 5 ani, în special în țările cu o incidență mare a TB, având în vedere că beneficiile TPT (chiar și fără testare) depășesc în mod clar riscurile.
  - Pentru persoanele contacte mai în vârstă, testarea infecției TB poate fi utilizată pentru a determina eligibilitatea pentru TPT, dacă acesta este disponibil.
  - Indisponibilitatea testării infecției TB și efectuării radiografiei toracice nu trebuie să reprezinte o barieră în calea TPT.

#### **2. Evaluarea stării de sănătate**

Evaluarea stării de sănătate a fiecărei persoane este un punct de reper esențial, prin urmare, se vor lua în calcul nu doar factorii clinici, ci și cei socio-economici. Imediat după excluderea diagnosticului de TB și luarea deciziei în privința unei posibile prescrieri a TPT, se va face o evaluare a stării primare pentru a determina dacă persoanele întrunesc criteriile prevăzute pentru TPT. Evaluarea primară include o analiză a anamnezei personale și medicamentoase, dar și efectuarea investigațiilor necesare.

- **Anamneza personală:** obținerea de informații relevante pentru inițierea și continuarea TPT și anume:
  - **Alergie** sau **hipersensibilitate cunoscută** la medicamentele antituberculoase (Isoniazidum\*, Rifampicinum\*, Rifabutinum sau Rifapentinum\*);
  - **Statutul HIV** și regimul TARV;
  - **Sarcină** sau folosirea unei metode de contracepție (fete adolescente);
  - **Comorbiditate:** evaluarea comorbidităților (de exemplu, deficiențe nutriționale, diabet zaharat, hepatite virale) și informații despre medicamentele administrate;
  - **Persoanele contacte** pacienților cu tuberculoză **rezistentă la medicamente** (la Isoniazidum\*, doar la Rifampicinum\* sau TB MDR);
  - **Posibile contraindicații pentru TPT:** de exemplu, hepatită acută sau cronică activă sau niveluri ridicate ale transaminazelor (depășirea de 3 ori a limitei de sus a normei). Afecțiunile enumerate trebuie să servească drept temei pentru o examinare minuțioasă și o evaluare clinică cu scopul de a compara potențialele riscuri și beneficii ale TPT, dar și pentru a determina durata TPT, în cazul în care beneficiile depășesc riscurile. Tratamentul TB în anamneză sau existența unei sarcini în prezent nu trebuie considerate o contraindicație pentru inițierea TPT.
- Anamneza de administrare de medicamente: istoricul administrării de medicamente stă la baza alegerii unui anumit regim de TPT sau determinării necesității de a ajusta tratamentul comorbidităților. Deseori, anumite clase de medicamente (TARV, opioide, antimalarice) au un impact asupra TPT.
- Analiza biochimică a sângelui: se va face analiza biochimică a sângelui (bilirubină, AST, ALT, glucoză, creatinină, uree, acid uric) înainte de inițierea TPT. Pe durata TPT, analiza biochimică a sângelui se va face doar la persoanele cu schimbări patologice în analiza primară și/sau care se confruntă cu reacțiile secundare.
- Statutul social și material al persoanei și al familiei acesteia va fi evaluat, iar dacă este cazul, se va acorda sprijinul necesar pentru depășirea barierelor în calea finalizării depline a TPT.
- **Consilierea:**
  - Informarea persoanei cu privire la necesitatea administrării TPT și anunțarea persoanei, dar și a familiei/asistentului personal despre următoarele informații-cheie:
    - caracterul oportun al TPT și beneficiile terapiei pentru persoana vizată, pentru familia sa și pentru ceilalți membri ai comunității;
    - TPT este oferit gratuit, în cadrul programelor naționale;
    - regimul TPT va fi prescris de un medic specialist, inclusiv se vor oferi informații privind durata acestuia, instrucțiuni privind modul de administrare a preparatelor medicamentoase și programul de monitorizare ulterioară a pacientului;
    - posibilele efecte secundare și evenimente adverse și pașii ce trebuie întreprinși în cazul în care apar diferite efecte secundare;

- importanța finalizării întregii cure de TPT;
  - temeiul și datele examenelor clinice și de laborator necesare pentru monitorizarea tratamentului și
  - semnele și simptomele TB, acțiuni în cazul dezvoltării acestora.
- Agrearea celei mai bune abordări în vederea promovării aderenței la tratament, inclusiv alegerea celui mai convenabil loc pentru administrarea medicamentelor și stabilirea tipului de suport în administrarea tratamentului reieșind din preferințele personale. Potențiale opțiuni:
- Un loc determinat: domiciliu, comunitate sau instituție medico-sanitară sau sediul unui ONG, loc de detenție (plus consiliere medicală și suport).
  - Asistent personal: evaluarea necesității de a avea un asistent personal sau a capacității de administrare independentă a medicamentelor. În cazul în care prezența unui asistent personal este obligatorie, un membru responsabil al familiei, un voluntar comunitar sau o persoană de tutelă sau lucrător medical poate îndeplini acest rol. *Pentru regimul de tratament săptămânal, fiecare doză trebuie administrată sub observarea directă a unui membru responsabil al familiei, unui reprezentant al comunității, sau a unui lucrător medical/social (cu prezență sau la distanță, prin intermediul tehnologiilor digitale).*
  - Dispozitive digitale: tratament susținut video (VST) / apel de răspuns în cazul unui apel telefonic pierdut / mesaj de reamintire prin sms.

### 3. Aderența la tratamentul preventiv

Respectarea regimului de TPT și tratamentului complet constituie factori importanți care determină rezultatele clinice atât la nivel individual, cât și la nivel de populație. Tratamentul nepotrivit și neregulat scade gradul de eficacitate și protecție al regimului TPT. Este un fapt bine cunoscut că eficacitatea TPT este maximă atunci când se administrează 80% din dozele recomandate în limitele a 120% din durata planificată a TPT sau când se administrează 90% din dozele recomandate în limitele a 133% din durata planificată a TPT.

### Tabelul 3. Principiile tratamentului preventiv.

**Opțiuni de tratament preventiv TB (TPT) recomandate de OMS la copii și adolescenți:**

- **6 luni sau 9 luni de Isoniazidum\* zilnic (6H sau 9H) (toate vârstele)** (*recomandare puternică, dovezi de calitate înaltă*); sau
- **3 luni de Isoniazidum\* plus Rifapentinum\* săptămânal (3HP) (vârsta de 2 ani și mai mare)** (*recomandare puternică, dovezi de calitate înaltă*); sau
- **3 luni de Isoniazidum\* plus Rifampicinum\* zilnic (3HR) (toate vârstele)** (*recomandare puternică, dovezi de calitate înaltă*).

Ca regimuri alternative pot fi oferite:

- 1 lună de Isoniazidum\* zilnic plus Rifapentinum\* (1HP) (de la 13 ani) (*recomandare condiționată, dovezi de calitate scăzută până la moderată*) sau

- 4 luni de Rifampicinum\* zilnic (4R) (toate vârstele) (*recomandare condiționată, dovezi de calitate scăzută până la moderată*).

**Opțiuni de tratament preventiv TB (TPT)**

Grup țintă	Regim preferat	Regim(e) alternativ(e)
Copii HIV negativi cu vârsta <2 ani	3HR dacă este disponibilă combinația cu doză fixă (CDF) pentru copii	Dacă CDF pediatrică nu este disponibilă, utilizați 6H (de preferință comprimate dispersabile)
Copii HIV negativi cu vârsta >2 ani și masa corporală <25 kg	3HR dacă CDF pediatrică este disponibilă	Dacă CDF pediatrică nu este disponibilă, utilizați 3HP sau 6H
Copii HIV negativi și masa corporală >25 kg	3HP folosind forma medicamentoasă pentru adulți	3 HR folosind CDF pentru adulți 1 HP folosind forma medicamentoasă pentru adulți (vârsta > 13 ani)
Copii care trăiesc cu HIV	6H (de preferință folosind tablete dispersabile)	3HR pentru copii care primesc TARV pe bază de EFV 3HP pentru copiii mai mari cu care primesc TARV pe bază de EFV (și sunt capabili să înghită tabletele)
Adolescenții care trăiesc cu HIV	3 HP pentru copii care primesc TARV pe baza de TDF, EFV, DTG sau RAL	1 HP pentru copii cu vârstă > 13 ani care primesc TARV pe baza de TDF, EFV, DTG sau RAL 6H

**Dozele recomandate de medicamente pentru tratamentul preventiv al tuberculozei**

Tratament	Doze în funcție de vârstă și interval de greutate					
Monoterapie de 6 sau 9 luni cu Isoniazidum* zilnică (6H, 9H) <sup>a</sup>	Vârsta 10 ani+: 5 mg/kg/zi					
	Vârsta <10 ani: 10 mg/kg/zi (interval 7–15 mg)					
Tratament zilnic de patru luni cu Rifampicinum* (4R)	Vârsta 10 ani+: 10 mg/kg/zi					
	Vârsta <10 ani: 15 mg/kg/zi (interval 10–20 mg)					
Tratament zilnic de trei luni cu Rifampicinum* plus Isoniazidum* (3HR)	Isoniazidum*:					
	Vârsta 10 ani+: 5 mg/kg/zi					
	Vârsta <10 ani: 10 mg/kg/zi (interval 7–15 mg)					
	Rifampicinum*:					
Tratament săptămânal de trei luni cu Rifapentinum* plus Isoniazidum* în doză mare (12 doze) (3HP)	Vârsta 2–14 ani <sup>d</sup>					
	Forma farmaceutică	10–15 kg	16–23 kg	24–30 kg	31–34 kg	> 34 kg
	Isoniazidum* 100 mg <sup>b</sup>	3	5	6	7	7
	Rifapentinum* 150 mg	2	3	4	5	5

	2	3	4	5	5
Isoniazidum* + Rifapentinum* CDFMA (150 mg/150 mg) <sup>c</sup>					
	Vârsta >14 ani <sup>d</sup>				
Forma farmaceutică	30–35 kg	36–45 kg	46–55 kg	56–70 kg	> 70 kg
Isoniazidum* 300 mg	3	3	3	3	3
Rifapentinum* 150 mg	6	6	6	6	6
Isoniazidum* + Rifapentinum* CDFMA (300 mg/300 mg) <sup>c</sup>	3	3	3	3	3
<b>Tratament zilnic de o lună cu Rifapentinum* plus Isoniazidum* (28 de doze) (1 HP)</b>	Vârsta ≥13 ani (indiferent de intervalul de greutate) Isoniazidum* 300 mg/zi Rifapentinum* 600 mg/zi				
<b>Tratament zilnic de șase luni cu Levofloxacinum (tratament preventiv pentru TB MDR)</b>	Vârsta >14 ani, se ține cont de greutatea corporală: <46 kg - 750 mg/zi; >45 kg - 1 g/zi Vârsta <15 ani (interval aproximativ 15–20 mg/kg/zi) în funcție de greutatea corporală: 5-9 kg: 150 mg/zi; 10-15 kg: 200-300 mg/zi 16-23 kg: 300-400 mg/zi 24-34 kg: 500-750 mg/zi				
<p><sup>a</sup> Preparatul medicamentos care conține 300 mg Isoniazidum* + 25 mg Pyridoxinum + 800 mg Sulfamethoxazolum + 160 mg Trimethoprimum (cu linie mediană) reprezintă regimul alternativ pentru persoanele care trăiesc cu HIV, cărora le este indicată monoterapia cu Isoniazidum* (1 comprimat pe zi pentru adulți, jumătate de comprimat pentru copiii cu vârsta peste 5 ani și un sfert de comprimat pentru copii cu vârsta &lt; 5 ani).</p> <p><sup>b</sup> Este permisă utilizarea formei farmaceutice de 300 mg pentru a reduce numărul zilnic de comprimate administrate.</p> <p><sup>c</sup> Vor fi puse la dispoziție în curând.</p> <p><sup>d</sup> Dozele pot diferi de la adulți la copii în caz de coincidență parțială a intervalelor de greutate.</p> <p><sup>e</sup> Copiii pot administra Levofloxacinum 100 mg sub formă de comprimate dispersabile.</p>					
<b>Contraindicațiile / Precauțiile tratamentului preventiv cu H vizează</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tuberculoza activă.</li> <li>• Reacțiile adverse grave la <b>Isoniazidum*</b>.</li> <li>• Boala hepatică cronică gravă sau semne clinice de hepatită activă.</li> </ul>				
<b>Siguranța medicamentelor și reacțiile adverse asociate</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• O reacție adversă al tratamentului pe termen lung cu Isoniazidum* în doze mari este neuropatia periferică, care se dezvoltă secundar unui deficit de vitamina B6 (piridoxină) în timpul tratamentului.</li> <li>• Persoanele cu risc de neuropatie periferică, cum ar fi cele cu malnutriție, HIV, insuficiență renală sau diabet, sau care sunt însărcinate sau care alăptează, ar trebui să primească suplimente de vitamina B6 atunci când iau un regim care conține Isoniazidum*.</li> <li>• În plus, sugarii alăptați exclusiv ar trebui să primească vitamina B6 în timp ce primesc Isoniazidum*.</li> </ul>				

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La copiii care trăiesc cu HIV și copiii malnutriți, se poate adăuga suplimente zilnice de Pyridoxinum pe durata TPT care conține Isoniazidum* (5-10 mg pe zi la copiii cu vârsta sub 5 ani; 25 mg pe zi la copiii cu vârsta peste 5 ani).</li> </ul>
<b>Monitorizarea reacțiilor adverse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Riscul reacțiilor adverse în timpul tratamentului preventiv trebuie să fie redus la minimum;</li> <li>• Persoanele care primesc tratament pentru ITB trebuie monitorizate în mod curent și regulat;</li> <li>• Lucrătorul medical trebuie să explice procesul bolii și motivarea tratamentului și să sublinieze importanța completării acestuia;</li> <li>• Persoanele care primesc tratament trebuie îndemnați să contacteze lucrătorii medicali dacă apar simptome între vizite, cum ar fi anorexie, greață, vomă, disconfort abdominal, oboseală sau slăbiciune persistentă, urină de culoare închisă sau icter;</li> <li>• Dacă la debutul acestor simptome nu poate fi consultat un lucrător medical, pacientul trebuie să întrerupă imediat tratamentul.</li> </ul>

**Planul de management al pacienților în funcție de schema de TPT**

	6H	3HP	3HR	4R	IHP	6Lfx <sup>a</sup>
<b>Medicamente antituberculoase</b>	Isoniazidum*	Isoniazidum* + Rifapentinum*	Isoniazidum* + Rifampicinum*	Rifampicinum*	Isoniazidum* + Rifapentinum*	evofloxacinum
<b>Durata (luni)</b>	6	3	3	4	1	6
<b>Interval</b>	Zilnic	Săptămânal	Zilnic	Zilnic	Zilnic	Zilnic
<b>Doze</b>	182	12	84	120	28	182
<b>Frecvența vizitelor la instituțiile medico-sanitare sau a întreprinderilor cu lucrătorul medical (număr minim de întâlniri pe lună)</b>	1	1	1	1	2	1
<b>Perioada maximă admisă pentru care se efectuează eliberarea medicamentelor antituberculoase (săptămâni)</b>	4	4	4	4	2	1 – 2 <sup>b</sup>
<b>Numărul minim de întreprinderi cu lucrătorul medical pe toată durata TPT</b>	6	3	3	4	2	18

1 dată în 6 luni

<b>Tipul de activități în timpul fiecărei întrevederi</b>	Înainte inițierii TPT	Screening pentru depistarea tuberculozei și a ITB, examenul microscopic al sputei, GX, cultura cu TSM (în prezența sputei care se expectorează), AGS, AGU, profilul biochimic (bilirubina, AST, ALT, glucoza, creatinina, ureea, acid uric).	Adițional: la profilul biochimic (potasiu, calciu, magneziu), EKG.
	Pe durata TPT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monitorizarea toleranței și a aderenței la tratament: identificarea evenimentelor adverse (tip, durată, severitate), discuții despre întreruperile tratamentului și eliminarea factorilor care împiedică aderența la tratament.</li> <li>• Identificarea semnelor și simptomelor tuberculozei, sarcinii.</li> <li>• Evitarea interacțiunilor medicamentoase.</li> <li>• AGS.</li> <li>• Profilul biochimic (bilirubina, AST, ALT, creatinina, ureea, acid uric) în cazul celor care au avut modificări la momentul inițierii TPT sau au avut evenimente adverse.</li> </ul>	
	După finalizarea TPT	Screening pentru depistarea tuberculozei (screening simptomatic, CRP pentru PTH, radiografia cutiei toracice)	
<b>Potențiale tipuri de organizare a TPT</b>		Autocontrol, asistent personal, instrumente tehnice digitale (tratament video-asistat/apel ca răspuns la un apel pierdut/mesaje de reamintire prin sms).	DOT

<sup>a</sup> În cazul în care Ethambutolum sau Ethionamidum\* sunt bine tolerate și s-a dovedit sensibilitatea agentului patogen la aceste medicamente, ele pot fi introduse în schema de tratament.

<sup>b</sup> Eliberarea medicamentelor se permite doar în cazul tratamentului video-asistat.

<sup>c</sup> Screening-ul sistematic pentru tuberculoză o dată la 6 luni în decurs de 2 ani de la screening-ul inițial este aplicat în cazul tuturor persoanelor cărora le este indicat TPT, indiferent dacă au făcut tratament preventiv TB.

### **Durata efectului tratamentului preventiv și curele repetate de TPT**

- Protecția pe termen lung împotriva TB depinde atât de intensitatea impactului de neutralizare al TPT asupra ITB, cât și de riscul de reinfectare după finalizarea tratamentului. Tratamentul incorect al ITB din cauza alegerii unui regim TPT ineficient sau din cauza nerespectării tratamentului poate duce la reactivarea ITB și la trecerea acesteia spre forma activă TB.
- PTH sunt expuse unui risc sporit de reactivare a ITB și de trecere a acesteia spre TB activă. În perioada care a precedat apariția TARV, au existat o serie de studii care au ajuns la concluzia că, în țările cu o povară înaltă a TB, riscul de a dezvolta TB era mai mare după încheierea TPT, în timp ce în țările cu o povară TB redusă/moderată, TPT a oferit protecție pe un termen mai lung din punct de vedere al reducerii mortalității și morbidității prin TB. Potrivit unor studii recente efectuate în perioada de aplicare pe scară largă a TARV, chiar și în țările cu o povară înaltă a TB, TPT a oferit același grad de protecție pe termen lung ca și în regiunile unde povara TB e scăzută sau moderată.
- Curele repetate de TPT pot fi recomandate în cazul persoanelor seropozitive sau HIV-negative care au fost incluse anterior în cura integrală de TPT, dar care ulterior au fost în contact apropiat sau intradomiciliar cu pacienții cu TB. Deoarece rezultatele testelor disponibile în prezent (TCT și IGRA) nu se schimbă din pozitiv în negativ după încheierea tratamentului deplin de TPT, ele nu pot fi utilizate pentru a stabili necesitatea de a repeta tratamentul în cazul unei noi expuneri la TB sau în caz de reinfecție. Astfel, se va analiza atent intensitatea impactului și co-raportul daună-beneficiu când se va decide în privința repetării TPT.

- Repetarea TPT chiar de la început ar putea fi necesară atunci când există o întrerupere semnificativă a tratamentului preventiv.

### Tratamentul preventiv al tuberculozei realizat pe deplin

Regimul TPT	Durata totală (luni)	Numărul estimat al dozelor	80% din numărul recomandat de doze (zile)	Timp suplimentar pentru finalizarea tratamentului (zile) (durata tratamentului +33% timp adițional)
6H (zilnic)	6	182	146	239
3HR (zilnic)	3	84	68	120
3HP (săptămânal)	3	12	11 <sup>a</sup>	120
4R (zilnic)	4	120	96	160
1HP (zilnic)	1	28	23	40
6Lfx <sup>b</sup> (zilnic)	6	182	146	239

<sup>a</sup> 90% din numărul dozelor recomandate.

<sup>b</sup> În cazul în care Ethambutolum sau Ethionamidum\* sunt bine tolerate și s-a dovedit sensibilitatea agentului patogen la aceste medicamente, ele pot fi introduse în schema de tratament.

### Măsurile aplicate în cazul întreruperii tratamentului preventiv al tuberculozei

Schema TPT	Durata întreruperii tratamentului	Următorii pași <sup>b</sup>
1HP	Mai puțin de 1 săptămână	<p>Dacă persoana a administrat peste 80% din dozele prevăzute în regim, nu sunt necesare măsuri suplimentare; este suficient să administreze toate dozele rămase.</p> <p>Dacă persoana a administrat mai puțin de 80% din dozele prevăzute în regim, tratamentul preventiv va fi reluat de îndată ce se revine la regim, iar numărul de doze omise va fi adăugat la durata totală a tratamentului, astfel încât cura completă de terapie să fie finalizată în cel mult șase săptămâni.</p>
	Mai mult de 1 săptămână	<p>Dacă persoana a omis mai mult de șapte doze consecutive, se va lua în considerare reluarea de la început a întregului curs 1 HP.</p> <p>Dacă persoana a omis peste șapte doze care nu sunt consecutive, tratamentul preventiv trebuie reluat imediat după revenirea la regim și numărul de doze omise adăugat la durata totală a tratamentului, astfel încât cursul complet al tratamentului să fie finalizat în cel mult opt săptămâni.</p> <p>Dacă respectarea regimului 1HP este imposibilă, se recomandă finalizarea acestuia și luarea în considerare a unei opțiuni alternative, cu o doză de medicament administrată zilnic sau regimul 3HP.</p>
3HP	Omiterea unei doze în cazul unui regim săptămânal de tratament	<p>Dacă persoana a omis doza de medicament și își amintește despre aceasta în decursul următoarelor două zile, atunci aceasta trebuie administrată imediat. Tratamentul va fi continuat în conformitate cu planul inițial (și anume, dozele rămase sunt administrate potrivit aceleiași scheme).</p> <p>Dacă persoana își amintește despre doza omisă de medicament mai târziu decât următoarele două zile, atunci o poate administra imediat și poate ajusta schema dozei săptămânale de medicament începând cu ziua în care a fost luată doza omisă până la finele tratamentului. Acest lucru va permite</p>

Schema TPT	Durata întreruperii tratamentului	Următorii pași <sup>b</sup>
		evitarea situației în care intervalul dintre două doze săptămânale constituie mai puțin de patru zile.
	Omiterea multiplelor doze în cazul unui regim săptămânal de tratament în regimul 3HP	<p>Dacă persoana a omis între una și trei doze săptămânale, atunci tratamentul continuă până când vor fi fost administrate toate cele 12 doze, iar durata tratamentului este prelungită până la cel mult 16 săptămâni.</p> <p>Dacă persoana a omis patru sau mai multe doze săptămânale, se va lua în calcul reluarea de la început a întregului curs de TPT.</p> <p>Dacă e imposibilă respectarea regimului săptămânal de administrare a dozelor, se recomandă finalizarea tratamentului în regim 3HP și examinarea posibilității de a identifica o soluție alternativă (cu administrarea zilnică a medicamentului).</p>
3HR, 4R, 6H, 6Lfx <sup>a</sup>	Mai puțin de 2 săptămâni	<p>Tratamentul preventiv va fi reluat de îndată ce pacientul revine la regim și se va adăuga numărul de zile reieșind din numărul de doze omise cu scopul de a respecta durată completă a tratamentului.</p> <p>Nu se va modifica data următoarei vizite planificate, însă, se va transfera ultima vizită astfel încât să fie un număr suplimentar de zile de tratament necesare pentru a compensa toate dozele omise (de exemplu, dacă copilul care administrează tratament conform regimului 3HR a omis trei zile de tratament, durata totală a tratamentului preventiv va fi de 3 luni + 3 zile de la data inițierii acestuia).</p>
	Mai mult de 2 săptămâni	<p>Dacă tratamentul este întrerupt după administrarea a peste 80% din dozele prevăzute de regim, nu se vor întreprinde măsuri suplimentare. Este necesară continuarea și finalizarea tratamentului rămas în conformitate cu planul inițial.</p> <p>Dacă se administrează mai puțin de 80% din dozele prevăzute de regimul de tratament și există posibilitatea de a finaliza cursul tratamentului în termeni rezonabili și anume, ținând cont de durata standard a terapiei + 33% din timpul suplimentar, atunci, nu există necesitatea de a întreprinde pași adiționali. Este necesară continuarea și finalizarea tratamentului rămas în conformitate cu planul inițial.</p> <p>Dacă au fost administrate sub 80% din dozele prevăzute de schema de tratament și nu este posibilă finalizarea cursului de tratament în termeni rezonabili, se va lua în calcul reluarea de la început a TPT.</p>
<p><sup>a</sup> În cazul în care Ethambutolum sau Ethionamidum* sunt bine tolerate și s-a dovedit sensibilitatea agentului patogen la aceste medicamente, ele pot fi introduse în schema de tratament.</p> <p><sup>b</sup> <b>Acțiuni recomandate:</b> înlăturarea cauzelor unei astfel de întreruperi.</p> <p>Se vor oferi explicații atât persoanei care administrează TPT, cât și reprezentantului acesteia despre importanța complianței la schema de tratament preventiv. Se va discuta și agreea cu persoana care administrează TPT, dar și cu reprezentantului acesteia soluțiile optime pentru o mai bună aderență la schema de tratament.</p>		

**Caseta 5. Prevenirea TB la persoanele din contact cu TB drogrezistentă [13, 14, 15, 16].**

- Contactii intradomiciliari ai persoanelor diagnosticate cu TB MDR sunt, de asemenea, expuși riscului de infectare cu tuberculoză. Studiile au demonstrat că TPT reduce rata de apariție a noilor cazuri de TB MDR cu aproximativ 90%.
- OMS recomandă administrarea TPT la persoanele care s-au aflat în contact cu persoana cu TB MDR, luând în calcul factorii precum:
  - intensitatea expunerii la o sursă contagioasă;

- confirmarea diagnosticului la o sursă contagioasă primar depistată și a profilului său de rezistență la medicamente (de exemplu, la confirmarea bacteriologică a TB MDR și determinarea sensibilității agentului patogen la oricare dintre fluorochinolone);
- depistarea ITB prin intermediul testului IGRA sau TCT.
- Scopul acestor acțiuni este de a evita apariția posibilelor efecte secundare pe parcursul celor șase luni de tratament cu preparate din clasa fluorochinolone, dar și de a păstra posibilitatea de a prescrie unul dintre fluorochinolone în cazul apariției neprevăzute a TB MDR în rândul contactilor.
- În calitate de TPT pentru contactii dintr-un focar de TB MDR (cu sensibilitate păstrată la fluorochinolone), se recomandă administrarea Levofloxacinum timp de șase luni (forma farmaceutică pediatrică pentru contactii pediatrici) alături de alte medicamente antituberculoase, așa precum Ethambutolum sau Ethionamidum, atunci când acestea sunt bine tolerate și s-a demonstrat sensibilitatea agentului patogen la aceste medicamente.
- Indiferent dacă se administrează sau nu tratamentul, medicul va monitoriza persoana în dinamică timp de doi ani, iar în cazul apariției oricăror semne și simptome, persoana fiind cu suspecție pentru tuberculoză, se va efectua o examinare detaliată și, dacă va fi necesar, se va prescrie o terapie pentru vindecare definitivă.
- Se recomandă efectuarea unei evaluări inițiale detaliate a tuturor contactilor apropiați și evaluarea clinică de fiecare dată când apar simptomele sugestive pentru TB.
- Persoanele de toate vârstele care trăiesc cu HIV trebuie evaluate clinic la fiecare șase luni, timp de doi ani de la ultima lor expunere la TB MDR, indiferent dacă ei sunt sau nu sunt simptomatici.
- Se recomandă monitorizarea clinică atentă a copiilor asimptomatici (la fiecare 2-3 luni în primele 6 luni, apoi la fiecare 6 luni timp de cel puțin 2 ani de la ultima lor expunere la TB MDR).
- Dacă se dezvoltă boala TB, tratamentul trebuie inițiat prompt, cu un regim pe baza TSM cazului sursă presupus.
- Contactii persoanelor cu TB rezistentă la Rifampicinum\* pot fi tratați conform aceleiași scheme ca și pacienții cu TB MDR, dar în cazul în care se confirmă sensibilitatea la Isoniazidum\* la pacienții primar depistați, contactilor li se poate propune regimul de tratament 6H/9H.
- Printre contactele persoanelor cu tuberculoză cunoscută, susceptibilă la Rifampicinum\* și rezistentă la Isoniazidum\*, există puține dovezi privind alegerea regimurilor TPT. 4R poate fi o opțiune pentru TPT în aceste situații.

### C.2.2.3. Măsurile aplicate în focarul de TB.

#### Caseta 6. 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.

<b>Criteriile de stabilire a pericolului epidemiologic al focarului de infecție TB</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eliminarea masivă și permanentă a MBT de către bolnavii de TB.</li> <li>• Condițiile familiale și de trai ale pacientului.</li> <li>• Nivelul de cultură generală și sanitară a pacientului și a persoanelor din jur.</li> </ul>
<p><b>Notă.</b> 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.</p>	

#### Tabelul 5. Clasificarea focarelor de TB.

<b>I grup</b>	<p>Bolnav cu eliminare de bacili confirmată, precum și:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ prezența în anturaj a copiilor și/sau a gravidelor;</li> <li>✓ condiții sanitaro-igienice precare (spațiu locativ necorespunzător normelor sanitare, cămine, aziluri, orfelinate, spitale și instituții de tip închis) și/sau nerespectarea prescrierilor;</li> <li>✓ PTH cu tuberculoză evolutivă;</li> <li>✓ bolnavul cu statut microbiologic necunoscut la care diagnosticul de TB a fost stabilit post-mortem.</li> </ul>
<b>II grup</b>	<p>Bolnav cu eliminare de bacili confirmată, în caz de:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ lipsă a copiilor și gravidelor;</li> <li>✓ condiții sanitaro-igienice satisfăcătoare și/sau respectarea prescrierilor;</li> <li>✓ bolnav cu proces pulmonar distructiv fără eliminare de bacili;</li> <li>✓ bolnav cu tuberculoză evolutivă fără eliminare de bacili confirmată, referit la contingentul periclitat.</li> </ul>
<b>III grup</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bolnavii cu tuberculoză evolutivă, cu orice localizare, care nu pot fi referiți la primele două grupe.</li> <li>• Tuberculoză la animalele din gospodărie.</li> </ul>

#### Caseta 7. Ancheta epidemiologică. Etape, măsuri antiepidemice.

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

**Ancheta epidemiologică (AE)** – complex de acțiuni menite să stabilească timpul debutului bolii, să determine sursa de infecție, arealul focarului și cercul 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.

#### **Etapetele 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 din instituțiile educaționale, persoanele întâlnite ocazional etc.

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 TPT;
- ✓ oferirea informațiilor de rigoare bolnavului și contactilor, membrilor familiei/gospodăriei prin discuții, broșuri, pliante.

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

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

#### **Supravegherea medicală a contactilor:**

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

#### **Caseta 8. Controlul infecției TB.**

În locurile cu prevalență înaltă a TB, copiii și adolescenții care frecventează instituțiile medicale sunt expuși riscului de transmitere a TB, iar adolescenții sunt susceptibili să prezinte ei însuși un risc de transmitere. Riscul de a dezvolta TB după infecție este deosebit de mare pentru sugari și copiii mici, precum și pentru toți copiii și adolescenții care trăiesc cu HIV care vizitează instituțiile medicale. Persoanele cu TB (prezumptivă) nu trebuie să împartă o zonă de așteptare cu sugarii care merg pentru imunizări sau controale medicale sau cu copiii și adolescenții din clinicile HIV. Toți copiii (rar) și adolescenții (frecvent) cu boală TB cu procese distructive sau spute pozitive necesită izolarea.

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

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

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

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

#### **Control administrativ:**

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

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

#### **Control de mediu:**

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

#### **Protecție respiratorie:**

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

**Notă.** Despre controlul infecției în instituțiile medicale implicate în managementul tuberculozei rezistente a se vedea în ghidul „Controlul infecției în instituțiile medicale implicate în managementul tuberculozei rezistente” [4].

Copiii cu TB sunt adesea considerați a nu fi infecțioși și, prin urmare, nu sunt susceptibili de a transmite TB, dar adolescenții și uneori copiii mai mici transmit TB. Prin urmare, controlul infecției este important în instituțiile medicale și în zonele dedicate exclusiv managementului copiilor. Cel mai mare risc apare în zonele în care copiii mici și vulnerabili se amestecă cu adulți și adolescenți cu TB prezumptivă care nu sunt sub tratament. În plus, există un risc ridicat de boală TB

nesuspectată și netratată în rândul adulților care însoțesc sau vizitează astfel de copii. Manifestările clinice a tuberculozei la copii sunt variabile și se suprapun adesea cu cele a pneumoniei, HIV și malnutriției și, prin urmare, măsurile de control al infecției sunt relevante pentru toate secțiile ambulatoriu și spitalicești, care frecventează copiii.

**Zonele specifice cu risc ridicat includ:**

- secțiile pentru nou-născuți – nou-născuții sunt foarte vulnerabili la debutul acut sau la dezvoltarea bolii severe diseminate, iar adulții cu tuse nu ar trebui să aibă voie să viziteze;
- instituțiile medicale pentru adulții și adolescenții TB prezumtivă, care sunt adesea infecțioși (mai ales înainte de a fi diagnosticați și de a începe tratamentul);
- locurile de îngrijire prenatală și prevenirea transmiterii infecției de la mamă la copil;
- clinici HIV;
- instituțiile care îngrijesc copiii cu malnutriție severă;
- alte instituții comune, inclusiv instituții de îngrijire a copiilor, orfeline, închisori și școli - copiii de vârstă școlară cu TB confirmată bacteriologic nu ar trebui să meargă la școală până când nu mai sunt infecțioși (de obicei, la 2 săptămâni după începerea tratamentului eficient împotriva tuberculozei pentru tuberculoza sensibilă la medicamente); este important, totuși, ca copiii și adolescenții cu TB să se întoarcă la școală cât mai curând posibil, dacă se simt suficient de bine pentru a face acest lucru după cel puțin 2 săptămâni de tratament, pentru a minimiza întreruperea educației; conducerea școlii trebuie informată în consecință, inclusiv că purtarea măștii nu este necesară pentru copiii și adolescenții care nu sunt infecțioși (atât pentru copilul cu TB, cât și pentru alți copii din clasă);
- copiii din populațiile strămutate și mobile, inclusiv lagăre de muncă pentru migranți, tabere de refugiați informale și aglomerate și adăposturi temporare.

**Caseta 9. Controlul infecției TB în comunitate.**

**Măsuri administrative:**

- În cadrul evaluării domiciliului unui pacient cu TB trebuie colectate informații privind numărul de persoane care trăiesc în locuință, numărul de camere etc.
- Testarea la HIV a membrilor familiei este foarte importantă. Membrii familiei care sunt HIV pozitivi și care îngrijesc pacienții cu TB MDR infecțioasă se expun unui risc înalt de îmbolnăvire. Acest fapt trebuie evitat prin informare, prin educare referitoare la măsurile de protecție respiratorie personală.
- Când mamele cu TB infecțioasă sunt cu copiii lor, acest timp comun trebuie petrecut în zone bine ventilate sau în aer liber. Mama trebuie să utilizeze o mască de protecție în timp ce vizitează copilul până în momentul când

<p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Informați pacientul despre transmiterea TB, despre măsurile de precauție respiratorie etc.</li> </ul>
<p><b>Măsuri de mediu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• În mod ideal, bolnavul trebuie să stea într-o cameră separată de ceilalți membri ai familiei.</li> <li>• Spațiile comune trebuie să fie bine ventilate (deseori prin menținerea ferestrelor/ușilor deschise tot timpul).</li> </ul>
<p><b>Măsuri de protecție respiratorie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• În cazul în care cultura este pozitivă, pacientul trebuie să poarte o mască de protecție când vine în contact cu membrii familiei.</li> <li>• Orice persoană care contactează cu un bolnav TB bacilifer în spații închise trebuie să utilizeze respiratorul.</li> <li>• 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.</li> </ul>

### C.2.3. Depistarea tuberculozei (Screening-ul TB).

<p><b>Caseta 10. Obiectivele principale în depistarea tuberculozei.</b></p> <p>Screening-ul servește la identificarea copiilor și adolescenților care ar putea avea boală TB (TB prezumtivă) și care au nevoie de o evaluare suplimentară pentru a stabili sau confirma un diagnostic de TB. De asemenea, ajută la identificarea copiilor și adolescenților care sunt eligibili și ar putea beneficia de TPT. Un test de screening nu este destinat a fi un instrument de diagnostic. Persoanele cu rezultate pozitive la un test de screening trebuie să fie supuse unei evaluări diagnostice suplimentare.</p> <p><b>Obiectivul principal al depistării (screening-ului) pentru TB activă</b> 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.</p> <p>Screening-ul TB trebuie să respecte principiile etice stabilite pentru screening-ul bolilor infecțioase, precum și drepturile omului, minimalizarea riscului disconfortului, durerii, stigmatizării și discriminării.</p> <p><b>Depistarea pasivă a TB (screening-ul simptomaticilor).</b></p> <p>Depistarea pasivă a cazurilor: este ansamblul de măsuri luate în scop diagnostic TB, după ce pacientul se prezintă din proprie inițiativă la medic cu semne și simptome sugestive de boală, care le recunoaște ca fiind grave. Această abordare presupune îndeplinirea a 4 condiții: (1) persoana să prezinte semnele și simptomele de TB activă; (2) să se prezinte unei unități medicale adecvate; (3) lucrătorul medical să</p>
--

evalueze corect dacă persoana îndeplinește criteriile pentru prezumția de TB; și (4) să aplice cu succes un algoritm diagnostic cu sensibilitate și specificitate adecvate.

### Depistarea activă a TB (screening-ul sistematic).

**Screening-ul sistematic pentru TB activă (depistarea activă a TB)** este definit ca identificarea sistematică a persoanelor suspecte de TB activă, într-un grup-țintă predeterminat, cu ajutorul testelor, examinărilor sau altor proceduri care pot fi aplicate rapid.

Confirmarea diagnosticului la suspectarea TB active va necesita utilizarea testelor de diagnostic și evaluarea clinică suplimentară.

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

#### Caseta 11. Lista grupurilor care sunt obiectul screening-ului sistematic pentru depistarea TB active, ITB și tratamentul preventiv pentru TB

Nr.	Grupul (categoria) de populație	Trebuie să fie obiectul unui screening sistematic pentru depistarea tuberculozei?	Algoritm de screening	Trebuie să fie obiectul tratamentului preventiv pentru tuberculoză?
1.	Copiii și adolescenții contacti din focarele de tuberculoză			
	• contact <i>intradomiciliar</i> copii sub vârsta de 5 ani	La examinarea focarului de tuberculoză, în continuarea conform PCN	Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor; TCT sau IGRA și realizarea radiografiei toracice	Da
	• contact <i>intradomiciliar</i> copii mai mari de 5 ani și adolescenții			În cazul unui test pozitiv la infecția TB
• contact <i>apropiat</i>	În cazul unui test pozitiv la infecția TB			
2.	Copiii și adolescenții care se află în locurile privative de libertate	Anual	Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor; TCT sau IGRA cu sau fără realizarea radiografiei toracice. La copii până la 15 ani se va efectua TCT sau IGRA. La adolescenții de 15-19 ani se efectuează TCT sau IGRA și obligatoriu radiografia pulmonară standard.	În cazul unui test pozitiv la infecția TB
3.	Copiii și adolescenții care trăiesc cu HIV	La diagnosticarea inițială a HIV, în continuare conform PCN	Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor; TCT sau IGRA și realizarea radiografiei toracice	Da
4.	Copiii și adolescenții cu modificări pulmonare netratate depistate în timpul radiografiei cutiei toracice	Anual	Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor; TCT sau IGRA cu sau fără realizarea radiografiei toracice. La copii până la 15 ani se va efectua TCT sau IGRA. La adolescenții de 15-19 ani se efectuează TCT sau IGRA și obligatoriu radiografia pulmonară standard	Nu
5.	Copiii și adolescenții cu boli pulmonare cronice nespecifice	Anual	Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor; TCT sau IGRA cu sau fără realizarea radiografiei toracice.	Nu

			La copii până la 15 ani se va efectua TCT sau IGRA. La adolescenții de 15-19 ani se efectuează TCT sau IGRA și obligatoriu radiografia pulmonară standard	
6.	<b>Copiii și adolescenții cu diabet zaharat</b>	Anual	Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor; TCT sau IGRA cu sau fără realizarea radiografiei toracice. La copii până la 15 ani se va efectua TCT sau IGRA. La adolescenții de 15-19 ani se efectuează TCT sau IGRA și obligatoriu radiografia pulmonară standard.	Nu
7.	<b>Copiii și adolescenții care încep terapia cu inhibitori ai FNT</b>	La excluderea tuberculozei active	Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor; TCT sau IGRA cu sau fără realizarea radiografiei toracice. La copii până la 15 ani se va efectua TCT sau IGRA. La adolescenții de 15-19 ani se efectuează TCT sau IGRA și obligatoriu radiografia pulmonară standard	În cazul unui test pozitiv la infecția TB
8.	<b>Copiii și adolescenții tratați prin dializă</b>		Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor; TCT sau IGRA cu sau fără realizarea radiografiei toracice. La copii până la 15 ani se va efectua TCT sau IGRA. La adolescenții de 15-19 ani se efectuează TCT sau IGRA și obligatoriu radiografia pulmonară standard	În cazul unui test pozitiv la infecția TB
9.	<b>Copiii și adolescenții care se pregătesc de un transplant de organe sau măduvă osoasă</b>		Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor; TCT sau IGRA cu sau fără realizarea radiografiei toracice. La copii până la 15 ani se va efectua TCT sau IGRA. La adolescenții de 15-19 ani se efectuează TCT sau IGRA și obligatoriu radiografia pulmonară standard	În cazul unui test pozitiv la infecția TB
10.			Anual	Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor; TCT sau IGRA cu sau fără realizarea radiografiei toracice. La copii până la 15 ani se va efectua TCT sau IGRA. La adolescenții de 15-19 ani se efectuează TCT sau IGRA și obligatoriu radiografia pulmonară standard
11.	<b>Copiii și adolescenții fără adăpost</b>	Anual	Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor; TCT sau IGRA cu sau fără realizarea radiografiei toracice. La copii până la 15 ani se va efectua TCT sau IGRA. La adolescenții de 15-19 ani se efectuează TCT sau IGRA și obligatoriu radiografia pulmonară standard	În cazul unui test pozitiv la infecția TB
12.	<b>Copiii și adolescenții care consumă droguri</b>	Anual	Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor; TCT sau IGRA cu sau fără realizarea radiografiei toracice. La copii până la 15 ani se va efectua TCT sau IGRA. La adolescenții de 15-19 ani se efectuează TCT sau IGRA și obligatoriu radiografia pulmonară standard	În cazul unui test pozitiv la infecția TB

13.	<b>Copiii și adolescenții care fac abuz de alcool</b>	Anua	Depistarea etapizată a cazurilor cu rezultat pozitiv pe baza oricăruia dintre simptomele TB și a rezultatelor TCT sau IGRA cu sau fără radiografiei toracice. La copii până la 15 ani se va efectua TCT sau IGRA. La adolescenții de 15-19 ani se efectuează TCT sau IGRA și obligatoriu radiografia pulmonară standard.	Nu
14.	<b>Copiii și adolescenții cu tulburări de sănătate mintală</b>	Anual	Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor; TCT sau IGRA cu sau fără realizarea radiografiei toracice. La copii până la 15 ani se va efectua TCT sau IGRA. La adolescenții de 15-19 ani se efectuează TCT sau IGRA și obligatoriu radiografia pulmonară standard.	Nu
15.	<b>Copiii și adolescenții, fumători activi</b>	Anual	Depistarea etapizată a cazurilor cu rezultat pozitiv pe baza oricăruia dintre simptomele TB și a rezultatelor TCT sau IGRA cu sau fără radiografiei toracice. La copii până la 15 ani se va efectua TCT sau IGRA. La adolescenții de 15-19 ani se efectuează TCT sau IGRA și obligatoriu radiografia pulmonară standard.	Nu
16.	<b>Copiii și adolescenții migranți (externi)</b>	Anual	Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor; TCT sau IGRA cu sau fără realizarea radiografiei toracice. La copii până la 15 ani se va efectua TCT sau IGRA. La adolescenții de 15-19 ani se efectuează TCT sau IGRA și obligatoriu radiografia pulmonară standard	Nu

**Notă.**

- Orice copil cu vârsta sub 10 ani care a avut contact strâns cu o persoană cu boală TB trebuie să fie testat pentru TB prin screening de simptome și radiografia cutiei toracice, ca parte a examinării contactilor.
- Simptomele pentru depistarea tuberculozei sunt tusea mai mult de 2 săptămâni, febra mai mult de 2 săptămâni, copilul nu adaugă în greutate sau pierdere ponderală în ultimele 3 luni. Copiii mici devin indolenți, capricioși; copiii de vârstă școlară obolesc frecvent, devin somnoroși în rezultatul efortului fizic, se plâng de dureri de cap și nu reușesc să se concentreze la lecții, devin irascibili.
- Screening-ul se realizează folosind toate întrebările ca parte a unui screening de simptome. Dacă unul sau mai multe simptome sunt prezente, copilul este considerat ca având un screening pozitiv și trebuie tratat ca având TB prezumtivă. Este util să examinați în mod regulat diagramele de creștere pentru a determina dacă copilul nu adaugă în greutate sau este o pierdere ponderală. Scăderea în greutate sau un platou în creșterea în greutate trebuie să fie un semn de avertizare pentru o posibilă TB.
- La copii până la 15 ani din grupele cu risc sporit de îmbolnăvire, anual se va efectua TCT sau IGRA.
- La adolescenții de 15-19 ani, din grupurile cu risc sporit de îmbolnăvire de tuberculoză, se efectuează TCT sau IGRA și obligatoriu radiografia pulmonară standard (digitală sau convențională).

**Caseta 12. Screening-ul sistematic pentru TB activă include:**

- Istoricul complet al persoanei;
- Examenul clinic;
- TCT sau IGRA;
- Radiografia pulmonară standard (digitală sau convențională).

**Tabelul 6. Testul cutanat la Tuberculinum\* (TCT): administrare, citire și interpretare**

<p><b>Caracteristicile generale ale TCT</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Testul cutanat la Tuberculinum* (TCT) este o metodă de detectare a infecției TB care implică injectarea intradermică a derivatului proteic purificat (PPD).</li> <li>• Testul cutanat la Tuberculinum* este injectarea intradermică a unei combinații de antigene micobacteriene care provoacă un răspuns imun de hipersensibilitate de tip întârziat, reprezentat de indurație, care poate fi măsurat în milimetri.</li> <li>• Metoda standard de identificare a persoanelor infectate cu <i>Mycobacterium tuberculosis</i> este TCT folosind metoda Mantoux.</li> <li>• Expunerea anterioară are ca rezultat o reacție locală de hipersensibilitate de tip întârziat în 24-72 de ore. Reacția este identificată ca indurație palpabilă la locul injectării. Indică doar hipersensibilitate la proteinele bacilului TB ca urmare a infecției cu <i>M. tuberculosis</i> sau indusă de vaccinarea BCG.</li> <li>• Un TCT pozitiv nu indică prezența sau evoluția spre TB activă.</li> <li>• O reacție TCT după vaccinarea anterioară BCG este de obicei mai slabă decât o reacție la infecția naturală și va rămâne pozitivă timp de câțiva ani după aceea.</li> <li>• Diverse afecțiuni clinice, inclusiv HIV, pot suprima reacția TCT. Un rezultat negativ nu exclude infecția sau TB activă.</li> <li>• La copiii care trăiesc cu HIV, sau cei cu malnutriție severă sau altă boală gravă, o indurație de 5 mm sau mai mult este considerată pozitivă. Pentru copiii fără aceste condiții (indiferent de vaccinarea anterioară BCG), o indurație de 10 mm sau mai mult indică un rezultat pozitiv.</li> </ul>
<p><b>Indicațiile testului</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Efectuarea TCT este obligatorie pentru:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ toți copiii aflați în contact cunoscut cu o persoană cu TB pulmonară activă în context familial sau colectiv;</li> <li>✓ toți copiii simptomatici suspecți de TB;</li> <li>✓ copii din grupele de risc;</li> </ul> </li> </ul>

	<p>✓ copiii la intrarea în centrele de plasament, școli auxiliare, școli de corecție și alte instituții ce prezintă risc.</p>
<p><b>Administrarea testului</b></p>	<p>1. <u>Localizați și curățați locul de injectare:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Locul introducerii – față anterioară a treimii de mijloc a antebrațului;</li> <li>• Așezați antebrațul cu palma în sus pe o suprafață fermă, bine luminată;</li> <li>• Selectați o zonă netedă a pielii (de exemplu, fără cicatrici, răni, tatuaje) pentru efectuarea TCT;</li> <li>• Curățați zona cu un tampon cu alcool.</li> </ul> <p>2. <u>Pregătiți seringă:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Flacoanele cu tuberculină sunt flacoane cu multe doze (de 10 sau 50 de doze). Flacoanele trebuie păstrate la 2-8 °C fără expunere la lumina directă a soarelui;</li> <li>• Verificați data de expirare de pe flacon și asigurați-vă că flaconul conține tuberculină PPD-S (5 UT/0,1 mL) sau PPD RT 23 (2 UT/0,1 mL);</li> <li>• Utilizați o seringă gradată de 1 ml sau o seringă tuberculinică care poate distribui cu precizie 0,1 ml soluție folosind un ac scurt (8-13 mm) de calibrul 27;</li> <li>• Curățați partea superioară a flaconului cu un tampon steril;</li> <li>• Atrageți 0,1 ml (5 UT sau 2 UT) de tuberculină sau conform instrucțiunilor producătorului și eliminați aerul și picăturile în exces;</li> <li>• Tuberculina trebuie injectată în 20 de minute de la încărcarea în seringă.</li> </ul> <p>3. <u>Injectați tuberculină:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• După curățarea atentă a locului cu un tampon cu alcool, întindeți zona selectată a pielii cu ajutorul degetului mare și arătătorului, introduceți acul încet cu teșitul îndreptat în sus la un unghi de 5-15 grade și avansați acul prin epidermă, aproximativ 3 mm, astfel încât întreaga teșire să fie acoperită și vizibilă chiar sub piele. Eliberați pielea întinsă și injectați încet tuberculină și verificați dacă există scurgeri. Dacă nu există scurgeri, continuați să injectați încet până când soluția completă de 0,1 ml a fost administrată și apoi îndepărtați rapid acul;</li> <li>• Dacă apare o picătură de sânge, ștergeți ușor locul injectării cu dezinfectant pe bază de alcool, fără a stoarce tuberculina.</li> </ul> <p>4. <u>Verificați locul de injectare:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atunci când se utilizează tehnica corectă de injectare, va rezulta o papulă ischemică de 6-10 mm în diametru, cu</li> </ul>

	<p>aspect de „coajă de portocală”. Dacă papula are un diametru mai mic de 6 mm, testul trebuie repetat într-un loc aflat la cel puțin 5 cm distanță de locul inițial.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IDR corectă este confirmată de lipsa sângerării și de obținerea papulei.</li> </ul>
<b>Evoluția IDR</b>	<p><b>Reacția la Tuberculinum* poate fi locală sau generală.</b></p> <p><b>Reacția locală</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inițial poate apărea o reacție nespecifică, care dispare sau nu în 24 - 48 de ore.</li> <li>• Testul pozitiv (citit la 72 de ore) presupune: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ formarea unei papule dermice dure, în relief față de planul dermic;</li> <li>✓ culoare roz-pală până la roșu-închis;</li> <li>✓ papula diminuează în 4-7 zile;</li> <li>✓ lasă în loc o ușoară pigmentare și descuamare furfuracee.</li> </ul> </li> <li>• Uneori pot apărea: reacții locale veziculare, ulcerații, adenopatie regională sau limfangită (rar).</li> </ul> <p><b>Reacția generală.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Foarte rar: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ febră;</li> <li>✓ astenie;</li> <li>✓ artralгии.</li> </ul> </li> <li>• Fenomenele dispar în 1-2 zile.</li> </ul>
<b>Citirea testului</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• Se măsoară diametrul transversal al zonei de indurație cu ajutorul unei rigle transparente.</li> <li>• Eventual se marchează limitele, după ce au fost palpate și delimitate exact punctele extreme ale diametrului transversal.</li> <li>• Citirea și interpretarea trebuie făcute de personal cu experiență, care notează mărimea diametrului indurației și data citirii.</li> </ul>
<b>Înregistrarea testului</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notați locația administrării TCT (antebrațul drept sau stâng).</li> <li>• Dacă nu există indurație, înregistrați ca „zero”. În caz contrar, înregistrați dimensiunea exactă a indurației în milimetri. Nu înregistrați ca pozitiv sau negativ.</li> <li>• Înregistrați evenimentele adverse (dacă există) la locul testului, cum ar fi formarea de vezicule, bule, limfangite, ulcerații sau necroze.</li> </ul>

<b>Interpretarea testului</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TCT nu măsoară imunitatea la TB, ci măsoară gradul de hipersensibilitate la tuberculină.</li> <li>• Rezultatul unui test cutanat este interpretat ținând cont de riscul persoanei de a fi infectat cu TB și de progresia către boală atunci când este infectat, precum și de dimensiunea indurației în milimetri.</li> <li>• Nu există o corelație între dimensiunea indurației și probabilitatea TB active (valoare predictivă pozitivă slabă) sau riscul viitor de a dezvolta TB activă.</li> <li>• Nu există o corelație între dimensiunea reacțiilor TCT după vaccinarea BCG și protecția împotriva bolii TB.</li> <li>• În general, rezultatele TCT trebuie interpretate cu atenție luând în considerare factorii individuali de risc clinic înainte de a determina dimensiunea indurației care este pozitivă (de exemplu, 5 mm, 10 mm sau 15 mm).</li> </ul>
<b>Reacția pozitivă</b>	<p><b>Indurația cu diametrul &gt; 5 mm este considerată reacție pozitivă la:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• copii care trăiesc cu HIV;</li> <li>• copii cu malnutriție severă (cu dovezi clinice de marasmus sau kwashiorkor).</li> </ul> <p><b>Indurația cu diametrul &gt;10 mm este considerată reacție pozitivă la:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• toți ceilalți copii (indiferent dacă au primit sau nu vaccinarea BCG).</li> </ul> <p>Formarea veziculelor, bulelor, limfangitei, ulcerațiilor și necrozei la locul de testare trebuie remarcată, deoarece acestea pot indica un grad ridicat de sensibilitate la tuberculină și prin urmare, prezența infecției TB.</p> <p><b>Notă:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reacția pozitivă la PPD este marker al infecției TB, fără corelație cu tuberculoza activă.</li> <li>• Dacă rezultatul testului a fost pozitiv, repetarea lui nu mai furnizează informații suplimentare și nu este indicată!</li> </ul>
<b>Reacția negativă (anergia)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Testul negativ poate indica lipsa infecției cu <i>M. tuberculosis</i> sau că persoana a dobândit infecția recent și nu a trecut suficient timp pentru ca organismul să reacționeze la testul cutanat.</li> <li>• Din momentul infecției până la dezvoltarea imunității mediate celular, există o perioadă fereastră de până la 12 săptămâni când TST ar fi negativ.</li> <li>• Majoritatea copiilor cu rezultat negativ pot să nu fie infectați cu <i>M. tuberculosis</i>.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Persoanele afectate imunologic, în special persoanele care trăiesc cu HIV și număr scăzut de celule T CD4 sau malnutriție severă, prezintă frecvent rezultate negative la testul PPD.</li> </ul> <p>Absența imunității mediate celular la tuberculină se poate datora lipsei de sensibilizare anterioară sau din cauza anergieii din cauza suprimării imune.</p>
<b>Virajul tuberculinic</b>	TCT pozitiv, apărut pentru prima dată după unul negativ, în urma primoinfecției tuberculoase.
<b>Reacții fals-negative</b>	<p><b>Pot fi determinate de:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Administrarea sau interpretarea incorectă a testului;</li> <li>• Infecția HIV;</li> <li>• Infecție TB recentă (în 8-10 săptămâni de la expunere);</li> <li>• Forme severe de TB (de exemplu, TB diseminată, meningita TB);</li> <li>• Infecții virale (de exemplu, rujeolă, varicelă, virusul Epstein-Barr);</li> <li>• Vaccinat cu vaccinuri virale vii (în decurs de 6 săptămâni);</li> <li>• Malnutriție;</li> <li>• Infecții bacteriene (de exemplu, tifoidă, lepră, pertussis);</li> <li>• Medicamente imunosupresoare (de exemplu, corticosteroizi);</li> <li>• Nou-născuți și sugari cu vârsta &lt;6 luni;</li> <li>• Imunodeficiențe primare;</li> <li>• Boli ale țesutului limfoid (de exemplu boala Hodgkin, limfom, leucemie, sarcoidoză);</li> <li>• Stări scăzute de proteine;</li> <li>• Depozitarea necorespunzătoare a tuberculinei.</li> </ul> <p><b>Notă.</b> O reacție negativă TCT sugerează o afecțiune netuberculoasă, dar nu exclude diagnosticul de TB.</p>
<b>Reacții fals- pozitive</b>	<p>Pot fi cauzate de:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Tehnica sau citirea defectuoasă (interpretarea reacțiilor nespecifice, injectarea subcutanată a Tuberculinum*);</li> <li>✓ Interpretarea incorectă a reacției;</li> <li>✓ Vaccinarea anterioară BCG*;</li> <li>✓ Infecția cu micobacterii non-tuberculoase.</li> </ul>
<b>Contraindicații</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TCT nu are contraindicații</li> <li>• Se recomandă amânarea efectuării testului în caz de: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ boli infecțioase acute;</li> <li>✓ boli cronice în faza de acutizare;</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ perioada de convalescență;</li> <li>✓ stări alergice;</li> <li>✓ erupții cutanate;</li> <li>✓ o luna de zile după orice vaccinare.</li> </ul>
<b>Incidente, accidente</b>	<b>Notă.</b> Testul nu este însoțit de incidente și accidente grave. Se citează frecvent edemul marcat și inflamația produsă de introducerea subcutanată a Tuberculinum*.

#### C.2.4. Conduita pacientului cu tuberculoză.

##### **Caseta 13. Diagnosticul TB la copii și adolescenți:**

Copiii mici au un risc mai mare de a dezvolta TB în comparație cu alte grupe de vârstă. Riscul de apariție a bolii TB este mai pronunțat în rândul copiilor și adolescenților care:

- au contact intradomiciliar sau alt contact apropiat cu o persoană cu TB pulmonară, mai ales dacă este confirmată bacteriologic;
- cu vârsta sub 5 ani;
- trăiește cu HIV, mai ales dacă este slab controlat;
- au malnutriție acută severă (MAS), mai ales dacă nu răspund la reabilitarea nutrițională;
- este internat cu pneumonie, mai ales dacă nu răspunde la tratamentul cu antibiotice.

**Diagnosticarea tuberculozei la copii și adolescenți se bazează pe o combinație de:**

- Anamneză aprofundată, inclusiv orice contact TB (în special în ultimele 12 luni), tratament TB anterior și semne și simptome compatibile cu TB;
- Examen clinic, inclusiv evaluarea creșterii;
- Informarea și testarea la marcherii la HIV;
- Examinarea sputei la MBT (Xpert MTB/RIF Ultra, microscopia, metoda culturală, metodele molecular genetice).
- Radiografia cutiei toracice (preferabil anteroposterioară și laterală la copiii sub 5 ani și posteroanterior la copiii mai mari și adolescenții);
- TS, CT la indicații clinice;
- Testarea la infecția TB (TCT sau IGRA);
- Investigații relevante pentru presupusa TB extrapulmonară.

##### **Notă:**

- Decizia de a începe tratamentul tuberculozei pe baza parametrilor clinici nu trebuie amânată dacă investigațiile necesare nu sunt disponibile, în special pentru copiii cu risc mai mare de a dezvolta o boală severă, cum ar fi cei cu vârsta sub 2 ani, care trăiesc cu HIV, cu MAS sau spitalizați cu pneumonie (nu răspunde la tratamentul de primă linie pentru pneumonie).
- O încercare de tratament cu medicamente antituberculoase nu este recomandată ca metodă de diagnosticare a TB la copii.

### Abordări diagnostice: TB pulmonară

- **TB pulmonară** se referă la orice caz confirmat bacteriologic sau diagnosticat clinic de TB care implică parenchimul pulmonar sau arborele traheobronșic.
- Limfadenopatia mediastinală și/sau hilară intratoracică tuberculoasă este, de asemenea, clasificată ca TB pulmonară, în urma unui consult de specialitate convocat de OMS în septembrie 2021.
- TB miliară este clasificată ca TB pulmonară deoarece există leziuni la nivelul plămânilor.
- Revărsatul pleural tuberculos fără anomalii radiografice în plămâni se referă la **TB extrapulmonară**.
- Persoana cu TB pulmonară și TB extrapulmonară trebuie să fie clasificată ca având TB pulmonară.

#### Notă.

- Xpert MTB/RIF Ultra 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 Ultra poate fi utilizat pentru testarea specimenelor non-respiratorii specifice (ganglioni limfatici și alte țesuturi) la copiii cu suspexie la TB extrapulmonară.
- Xpert MTB/RIF Ultra trebuie utilizat în mod preferențial ca test de diagnostic inițial la examinarea specimenelor lichidului cefalorahidian la copii cu suspexie la meningita TB.

### C.2.4.1 Anamneza.

#### Caseta 14. Recomandări pentru culegerea anamnezei.

##### Debutul bolii.

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

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

##### Simptomele TB.

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

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

Sindrom de intoxicație („sindrom de impregnație bacilară”) – subfebrilitate cu caracter intermitent (37 - 38°C), astenie, inapetență, scădere în greutate inexplicabilă, transpirații predominant nocturne, insomnie, nervozitate, disconfort

subiectiv etc., care se instalează insidios, persistă, se agravează progresiv și nu sunt influențate de medicația simptomatică.

### **Sindrom bronho-pulmonar:**

- **Tusea** este cel mai frecvent simptom al tuberculozei. Tusea persistentă mai mult de 2 -3 săptămâni, inițial seacă, ulterior devenind în câteva săptămâni productivă cu spută mucoidă, mucopurulentă sau purulentă, hemoptizie (spută hemoptoică sau hemoptizie patentă).
- **Sputa** (identificarea caracterului și volumului este obligatoriu). În majoritatea cazurilor se constată în formele distructive de TB pulmonară. Cantitatea expectorată oscilează de la cantități neînsemnate până la 200 - 300 ml; cu caracter seros sau purulent, câteodată fetid.
- **Dispneea** – indicele frecvent în TB P: (progresivă; permanentă (în fiecare zi); variază de la o senzație ușoară în timpul eforturilor fizice marcate, până la insuficiență respiratorie severă în repaus; se intensifică la efort fizic, infecții respiratorii; survine câteodată din primele zile după apariția tusei);
- **Durerea toracică** cu caracter pleuritic apare uneori la pacienți cu leziuni parenchimotoase 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 15. Examenul obiectiv în TB.

Deși nu există constatări la examenul clinic care să confirme TB, unele semne clinice sunt foarte sugestive. În plus, o varietate de semne nespecifice trebuie să ridice suspiciunea clinică și să determine o evaluare pentru TB activă. Următoarele caracteristici clinice pot alerta lucrătorii medicali că copilul poate avea TB:

- Pierderea în greutate sau creștere lentă în greutate - verificați și înregistrați greutatea și comparați cu greutatea anterioară din ultimele 3 luni. Căutați pierderea în greutate și verificați întârzierea creșterii sau lipsa creșterii (aplatizarea curbei). Creșterea slabă în greutate poate fi definită în oricare dintre următoarele moduri:
  - ✓ scădere în greutate raportată;
  - ✓ greutate foarte mică (greutate pentru vârstă (WFA) sub -3 deviații standard Z-scor);
  - ✓ subpondere (WFA sub -2 deviații standard Z-scor);
  - ✓ pierdere în greutate confirmată (mai mult de 5%) de la ultima vizită;
  - ✓ aplatizarea curbei de creștere.
- Semne vitale - verificați temperatura ridicată (febră), frecvența respiratorie crescută, saturația cu O<sub>2</sub> joasă.
- Semne de detresă respiratorie:
  - ✓ caracteristicile specifice ale managementului integrat al bolii copilăriei (IMCI) la copiii sub 5 ani sunt retragerea toracică, stridorul și saturația de oxigen sub 90%; de obicei nu sunt asociate cu TB, dar sunt importante pentru managementul clinic al pacienților;
  - ✓ auscultația și percuția sunt de obicei normale, dar pot evidenția boli pulmonare (de exemplu, respirație bronșică, zonă fixă de wheezing (respirație șuierătoare) din cauza îngustării căilor respiratorii din cauza ganglionilor limfatici măriți) sau revărsat pleural (matitate, atenuarea murmurului vezicular).
- Alte semne fizice care sugerează TB pulmonară includ:
  - ✓ MAS, mai ales dacă nu răspunde la tratamentul nutrițional terapeutic;
  - ✓ pneumonie acută care nu răspunde la cursul adecvat de antibiotice;
  - ✓ Wheezing (respirație șuierătoare) persistent care nu răspunde la bronhodilatatoare (mai ales dacă este fix și nesimetric).

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

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

#### Inspecția generală:

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

**Reacții paraspecifice:** prezența la copil a eritemului nodos, poliserozite, reumatism Poncet (afectarea articulațiilor mici) și cherato-conjunctivitei flictenulare, care sunt evocatoare pentru diagnosticul de TB la copil:

- eritemul nodos apare sub forma unor noduli dureroși pe față anterioară a gambelor și pe față 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;
- amplitudine 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 pulmonară se constată o discrepantă accentuată între datele auscultative scunde sau lipsa lor și caracterul masiv al afecțiunilor pulmonare la examenul radiologic OCT.

**Prezentări clinice atipice ale copiilor cu TB pulmonară**

TB se poate prezenta în moduri atipice, cum ar fi pneumonia severă (mai frecventă la copiii cu vârsta sub 2 ani și copiii care trăiesc cu HIV) sau sindrom bronhoobstructiv (mai frecvent la copiii mici cu vârsta sub 5 ani)

Semnele pneumoniei severe includ:

- saturație periferică de oxigen sub 90% sau cianoza centrală;
- detresă respiratorie severă (de exemplu, mormăit, distensie nazală, retragere toracică foarte puternică);
- semne de pneumonie, definite ca tuse sau dificultăți de respirație cu respirație rapidă (tahipnee) sau retragere toracică, cu oricare dintre următoarele semne de pericol:
  - ✓ incapacitatea de a se alăpta sau de a bea;
  - ✓ vărsături persistente;
  - ✓ letargie sau nivel redus de conștiență;
  - ✓ convulsii;
  - ✓ stridor la un copil calm;
  - ✓ malnutriție severă.

TB pulmonară trebuie suspectată dacă există un răspuns slab la antibiotice și mai ales dacă există un istoric de contact pozitiv cu TB. La copiii care trăiesc cu HIV, trebuie suspectate și alte boli pulmonare legate de HIV, cum ar fi pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii* (cunoscută anterior ca pneumonie cu *Pneumocystis carinii*).

Wheezingul asimetric și persistent poate fi cauzat de compresia căilor respiratorii din cauza ganglionilor limfatici TB intratoracici măriți. TB pulmonară trebuie suspectată atunci când o respirație șuierătoare este asimetrică, persistentă și monofonică, nu răspunde la terapia cu bronhodilatatoare și asociată cu alte caracteristici tipice ale tuberculozei (de exemplu, creștere slabă în greutate, febră persistentă).

Respirația șuierătoare cauzată de astm este de obicei recurentă și variabilă, mai degrabă decât persistentă, răspunde la bronhodilatatoarele inhalatorii și nu este asociată cu alte caracteristici tipice ale tuberculozei.



### C.2.4.3. Investigații paraclinice.

Tabelul 7. 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
<p><b>Examenul radiologic OCT</b></p> <p>Examenul radiologic OCT rămâne un instrument important în diagnosticul TB la copii, în special cei cu teste bacteriologice negative. Majoritatea copiilor cu TB P au modificări radiografice care sugerează TB. Dacă este posibil, radiografiile anteroposterioare și laterale trebuie obținute la copiii cu vârsta sub 5 ani, iar radiografiile posteroanterioare la copiii mai mari și adolescenții.</p> <p><b>Examenul radiologic al diverselor segmente ale aparatului locomotor:</b> (coloanei vertebrale, articulațiilor, oaselor)</p> <p><b>Examenul radiologic al organelor abdominale sau genito-urinare cu contrast</b></p>	<p>Prezența:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• infiltrației;</li> <li>• semnelor distructive ale țesutului pulmonar;</li> <li>• GL intratoracici majorați;</li> <li>• tuberculomului;</li> <li>• semnelor de pleurezie;</li> <li>• fibrozei pulmonară etc.;</li> <li>• semnelor de distrucție;</li> <li>• osteoporozei;</li> <li>• artritei.</li> </ul> <p>Semne sugestive pentru procese inflamatorii cu/sau fără distrucție.</p>	O	O	O
<p><b>Analiza sputei sau a altor lichide biologice la BAAR prin microscopie (cel puțin 2 probe)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• În evoluția clasică – sputa la BAAR pozitivă.</li> <li>• Co-infecția TB/HIV - sputa la BAAR pozitivă.</li> <li>• TB MDR - sputa la BAAR pozitivă.</li> <li>• În TB EP – lichidele biologice pozitive la BAAR.</li> </ul>	R	O	O
<p><b>Examenul radiologic al diverselor segmente ale aparatului locomotor:</b> (coloanei vertebrale, articulațiilor, oaselor)</p> <p><b>Examenul radiologic al organelor abdominale sau genito-urinare cu contrast</b></p>	<p>Semne sugestive pentru procese inflamatorii cu/sau fără distrucție.</p>	R	R	O

<p><b>Analiza sputei sau a altor lichide biologice la MBT, metode molecular-genetice rapide</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Depistarea MBT în lichidele biologice.</li> <li>• TB DR – depistarea tulpinilor de MBT drogrezistente.</li> </ul>	<p><b>O</b></p>	<p><b>O</b></p>	<p><b>O</b></p>
<p><b>Analiza sputei sau a altor lichide biologice la MBT, metoda culturală cu TSM și metode molecular-genetice</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Depistarea MBT în lichidele biologice.</li> <li>• TB DR – depistarea tulpinilor de MBT drogrezistente.</li> </ul>	<p><b>R</b></p>	<p><b>O</b></p>	<p><b>O</b></p>
<p><b>Testul cutanat la Tuberculinum* (TCT) - în cazul în care organismul este infectat cu MBT, injectarea intradermică a PPD produce o reacție inflamatorie, dovedă a hipersensibilității de tip întârziat – hipersensibilitate tuberculinică. [36]</b></p>	<p><b>Indurația cu diametrul &gt; 5 mm este considerată reacție pozitivă la:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• copii care trăiesc cu HIV;</li> <li>• copii cu malnutriție severă (cu dovezi clinice de marasmus sau kwashiorkor).</li> </ul> <p><b>Indurația cu diametrul &gt;10 mm este considerată reacție pozitivă la:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• toți ceilalți copii (indiferent dacă au primit sau nu vaccinarea BCG).</li> </ul> <p>Formarea veziculelor, bulelor, limfangitei, ulcerajiilor și necrozei la locul de testare trebuie remarcată, deoarece acestea pot indica un grad ridicat de sensibilitate la tuberculină și prin urmare, prezența infecției TB.</p>	<p><b>O</b></p>	<p><b>O</b></p>	<p><b>O</b></p>
<p><b>Testul de eliberare a interferon-gamma (Interferon gamma releasing assay-IGRA)</b></p>	<p><b>Sunt utilizate pentru diagnosticul infecției tuberculoase.</b></p>	<p><b>R</b></p>	<p><b>R</b></p>	<p><b>O</b></p>
<p><b>HRCT este indicată în cazul:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Necesității diagnosticului diferențiat.</li> <li>✓ Aprecierii necesității tratamentului chirurgical.</li> <li>✓ Suspecției TB P, TB EP sau TB generalizate.</li> <li>✓ Statut HIV pozitiv al suspectului.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Semne de procese infiltrative, diseminate sau destructive în țesutul pulmonar.</li> <li>• Mărirea GL intratoracici.</li> <li>• Semne de pleurezie.</li> <li>• Semne de leziuni ale aparatului locomotor, tractului digestiv, sistemului genito-urinar, sistemului nervos.</li> </ul>	<p><b>R</b></p>	<p><b>O</b></p>	<p><b>O</b></p>

<p><b>FBSD</b> se efectuează pentru:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Vizualizarea și aprecierea stării mucoasei bronșice.</li> <li>✓ Prelevarea de probe pentru examinarea ulterioară: citologică, microbiologică, micologică.</li> <li>✓ Biopsia mucoasei bronșiale.</li> <li>✓ Efectuarea lavajului bronșial.</li> <li>✓ Diagnosticul diferențial cu alte patologii.</li> <li>✓ Tratamentul unor complicații.</li> </ul>	<p><b>FBSD</b> identifică extinderea (difuză sau parțială) și gradul procesului inflamator:</p> <p><b>Gradul I</b> – mucoasa bronșică roză-pal, acoperită cu mucus, nu sângerează, submucos se vizualizează desenul vascular evidențiat;</p> <p><b>Gradul II</b> – mucoasa bronșică hiperemiată, îngroșată, sângerează, este acoperită de secret purulent sau mucopurulent;</p> <p><b>Gradul III</b> – mucoasa bronșică și a traheii este îngroșată, violacee, sângerează ușor, este acoperită parțial, iar unele bronșii sunt pline de conținut purulent.</p>		
<p><b>Hemoleucograma</b> permite aprecierea activității procesului patologic, evidențiază prezența sindromului policitemic.</p>	<p><b>Modificările în hemoleucogramă:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ht &gt;47% la femeii și &gt;52% - bărbați - reflectă o hipoxemie cronică;</li> <li>• leucocitoza cu devierea formulei leucocitare spre stânga;</li> <li>• limfocitoză;</li> <li>• majorarea nivelului VSH în TB activă;</li> <li>• sindrom policitemic (creșterea numărului de eritrocite; viscozității sanguine, majorarea nivelului hemoglobinei și hematocritului, diminuarea VSH).</li> </ul>		
<p><b>Examenul biochimic al sângelui</b> se efectuează pentru identificarea comorbidițiilor și/sau al gradului afectării țesutului hepatic.</p>	<p>Nivelul majorat al transaminazelor, proteinei C-reactive, glucozei etc.</p>		
<p><b>Coagulograma</b> se efectuează bolnavilor cu procese distructive masive, hemoragii pulmonare sau hemoptizie</p>	<p>Nivelul deviat al indicilor coagulării sanguine</p>		
<p><b>Testul la marcherii HIV</b> se efectuează pentru cazurile suspecte sau confirmate de TB pentru identificarea cazurilor de co-infecție</p>	<p>Testul Elisa la HIV pentru determinarea anticorpilor și antigenelor, antigenul p 24 - pozitiv</p>		

<p><b>LF-LAM</b> este un test de diagnostic suplimentar important la copiii și adolescenții care trăiesc cu HIV</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LF-LAM este un test de imunocaptură bazat pe detectarea antigenului micobacterian lipoarabinomannan în urină.</li> <li>• Testul poate fi folosit ca un test rapid pentru persoanele care trăiesc cu HIV, inclusiv copii și adolescenți, în special în cazurile urgente în care un diagnostic rapid al TB este esențial pentru supraviețuirea persoanei.</li> <li>• Toți copiii și adolescenții care trăiesc cu HIV cu semne și simptome de TB P trebuie să aibă cel puțin o probă (masele fecale, NPA, spută sau aspirat gastric la copii; spută la adolescenți) prezentată pentru un test molecular de diagnostic rapid recomandat de OMS, dacă este posibil.</li> <li>• Deciziile de tratament trebuie să se bazeze pe rezultatul LF-LAM în așteptarea rezultatelor altor teste de diagnostic.</li> <li>• LF-LAM trebuie utilizat ca supliment la raționamentul clinic în combinație cu alte teste.</li> <li>• LF-LAM nu trebuie utilizat ca test de înlocuire sau de triaj.</li> <li>• Un LF-LAM pozitiv este considerat o confirmare bacteriologică a TB.</li> </ul>			
<p><b>Analiza histologică a fragmentelor de țesut</b> în cazul suspjeciei TB EP (afectarea sistemului genito-urinar, ficatului etc.)</p> <p><b>Testul ADA (adenozin-dezaminaza)</b> în cazul suspjeciei pleureziei TB, TB abdominale</p>	<p>Depistarea granuloamelor caracteristice pentru procesul tuberculos</p> <p>ADA are rol central în proliferarea și diferențierea limfocitelor, în special, a limfocitelor T. <b>Creșterea concentrației ADA &gt;40U/l</b> în lichidul pleural este predictibilă pentru etiologia TB, cu o sensibilitate de 90-100% și o specificitate de 89-100%. Specificitatea crește când ADA &gt;50 U/l, iar raportul limfocite/neutrofile este mai mare de 0,75. <b>Creșterea concentrației ADA &gt;39U/l</b> în lichidul peritoneal poate fi cauzată de TB.</p> <p><b>Notă.</b> 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.</p>			

<p><b>Sumarul urinar</b></p>	<p>De obicei, este neinformativ.                  Uneori, la debutul patologiei:                  ✓ proteinurie;                  ✓ elemente unice de leucocite și eritrocite.                  Schimbările apărute sunt un indiciu pentru a suspecta un proces specific în rinichi.</p>	<p>O</p>	<p>O</p>	<p>O</p>
<p><b>Notă.</b> O – examinare obligatorie, R – examinare recomandată.</p>				



### **Caseta 16. Recomandări pentru colectarea materialului de diagnostic pentru examenul microbiologic.**

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

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

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

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

Material de diagnostic	Scurtă descriere a procedurii de colectare	Vârsta recomandată	Volumul minim recomandat pentru efectuarea examinării *	Cel mai bun moment pentru colectare	Note / Sfaturi practice
Sputa expectorată spontan	Expectorarea sputei fără inhalare prealabilă soluției salină	> 5 ani	3 ml	Dimineața devreme	Dacă copilul nu poate expectora sputa de calitate adecvată în cantitate suficientă, luați în considerare colectare sputei indusă
Sputa indusă	Expectorarea sputei după inhalare soluției salină printr-un nebulizator	La orice vârstă	3 ml	Dimineața devreme	Dacă bebelușul nu poate expectora sputa (copii sub 5 ani), luați în considerare aspirația faringo-laringiană.
Aspirat gastric	Aspirația nazogastrică a sucului gastric, care conține spută înghițată	<7 ani	5 ml	Dimineața devreme înainte ca copilul să se ridice din pat	Colectarea aspiratului după ce se trezește, până când copilul se așează sau se ridică, deoarece se începe peristaltismul, stomacul este golit treptat și, astfel, este dificil de colectat volumul necesar.
Lavaj gastric	Instilare de soluție nazogastrică pentru a spăla sputa aderentă la pereții stomacului	<7 ani	10 ml	Dimineața devreme	Se recomandă numai dacă nu s-a obținut minim 3 ml de aspirat gastric.
Lavaj bronhoalveolar	Bronhoscopie	La orice vârstă	3 ml	În orice moment	Frecvența detectării într-un probă de spălări bronhoalveolare nu este mai mare decât într-o serie de spute induse sau aspirat gastric/lavaj gastric.

<b>Aspirat nazofaringian</b>	Aspirarea nazofaringiană din nazofaringe pentru a colecta secreția din tractul respirator superior, dar este posibilă și colectarea secreției din tractul respirator inferior, stimulând reflexul de tuse	<7 ani	2 ml	Necunoscut, dar posibil atunci când colectarea materialului de diagnostic se face dimineața, rata de detectare este mai mare	De regulă, rata de detectare în aspiratul nazofaringian este aceeași sau mai mică decât în sputa indusă sau aspirat gastric / lavaj gastric, iar acest material poate fi o alternativă bună la aceste metode de obținere a sputei
------------------------------	---	--------	------	--	---

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

### Tabelul 9. Tipuri de materiale de diagnostic colectate nu din tractul respirator și specificul utilizării acestora.

Material de diagnostic	Scurtă descriere a procedurii de colectare	Vârsta recomandată	Volumul minim recomandat pentru efectuarea examinării *	Cel mai bun moment pentru colectare	Note/Sfaturi practice
<b>Masele fecale</b>	Probele de masele fecale luate la întâmplare, care nu au fost în contact cu urina după defecare în vasele curate și uscate	Orice vârstă	1 lingură (5 g)	În orice moment	Frecvența de detectare în masele fecale în timpul microscopiei și culturii este mai mică în comparație cu sputa și aspiratul gastric/lavajul gastric. Cu toate acestea, apar date importante, care sugerează că, după o simplă dezinfectare, examinarea prin Xpert a maselelor fecale poate asigura aceeași rată de detecție ca și în cazul aspiratului gastric, dar primirea materialului de diagnostic este mult mai puțin invazivă.
<b>Lichidul cefalorahidian (LCR)</b>	Puncția lombară	Orice vârstă	2 ml	În orice moment	Se dă a treilea sau a 4-lea eprubetă pentru însămânșare pentru a reduce probabilitatea de infecție prin microflora pielii
<b>Lichide exsudative și țesuturi **</b>	Aspirați lichidul seros după o biopsie a țesutului seros	Orice vârstă	1 ml	În orice moment	Rata de detecție este mult mai mare la examinarea țesuturilor în comparație cu lichidul. Utilizarea markerilor biochimici este utilă în toate lichidele.
<b>Urina</b>	Porțiunea medie de urină după toaleta	Orice vârstă	2 ml	La prima urinare dimineața	Rata de detecție este scăzută, cu excepția tuberculozei tractului urinar.

	organelor genitale externe				Studiile pentru detectarea antigenului LAM sunt foarte sensibile la persoanele infectate cu HIV cu imunitate grav compromisă. Trebuie menționat că există dovezi din ce în ce mai mari că un test de urină LAM este util în diagnosticul de TB la copii sau persoane care trăiesc cu HIV cu un număr scăzut de CD4.
<b>Sânge</b>	Flebotomie	Orice vârstă	5 ml	În orice moment	Rata de detecție este foarte mică; utilizat la pacienții infectați cu HIV în stare gravă.
<b>Biopsia de aspirație cu acul fin</b>	Biopsie de aspirație cu acul fin, în funcție de tipul țesutului și situația clinică	Orice vârstă	În funcție de tip	În orice moment	Poate fi utilă, deoarece parametrii patologici indicați de tuberculoză pot fi folosiți pentru a face un diagnostic. Vă rugăm să rețineți că aceste date se aplică numai biopsiei și nu colectării lichidelor cu un ac subțire de aspirație.
<b>Măduva osoasă</b>	Măduva osoasă punctată	Orice vârstă	1 ml	În orice moment	Luați în considerare colectarea punctatului de măduvă osoasă la copii cu o formă diseminată a bolii. Este necesar să se examineze materialul pentru alți agenți patogeni, în special la copiii infectați cu HIV.

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

#### C.2.4.4. Criteriile de spitalizare.

Tabelul 10. Spitalizarea și externarea pacienților cu tuberculoză în staționarele de ftiziopneumologie.

Criterii pentru spitalizare	Criterii pentru externare
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Copiii care prezintă semne de pericol IMCI (Managementul integrat al bolilor la copii) trebuie referiți pentru spitalizare imediată;</li> <li>• Malnutriție severă (pentru reabilitare nutrițională);</li> <li>• Forma atipică TB la copii cu semne de pneumonie severă (vezi definiții);</li> <li>• Comorbidități (de exemplu, anemie severă);</li> <li>• Copil sau adolescent care trăiește cu HIV (trimitere după necesități pentru TARV și tratament preventiv cu Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum; spitalizare pentru boli severe asociate HIV);</li> <li>• Motive sociale sau logistice care ar putea afecta aderența la tratament în baza evaluării asistentului social conform managementului de caz a copilului în dificultate;</li> <li>• Nou-născutul cu greutatea mai mică de 4 kg;</li> <li>• Reacții adverse severe la tratamentul antituberculos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nu mai puțin de 14 zile de tratament regulat au dus la o îmbunătățire clinică în cazul pacienților inițial cu microscopia sputei negativă;</li> <li>• Trei probe consecutive de sputa/lavaj gastric negativ microscopic în cazul pacienților care au fost anterior microscopic pozitivi (dacă este posibil folosind același tip de probă biologică ca cea utilizată pentru primul test microbiologic), împreună cu o ameliorare clinică clară (regresia simptomelor prezenți la debutul bolii) și complianța la tratament;</li> <li>• În cazul formelor de TB MDR sau TB XDR, readmisia în comunitate este indicată doar după negativarea culturii (confirmată de preferință prin 2 probe consecutive cu un interval de 15–30 de zile între acestea). <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5058886/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5058886/</a></li> </ul>
<b>Internarea bolnavilor se va realiza în:</b>	<b>Prin intermediul:</b>
<b>Instituția medicală:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Secția copii a IMSP SCMF mun. Chișinău.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Secția consultativă a IMSP IFP „Chiril Draganiuc”.</li> </ul>
<p><b>Notă.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Spitalizarea sau instituționalizarea copiilor afectați de tuberculoză se va efectua în strictă concordanță cu prevederile Ordinul MS nr. 432 din 11/05/2022 „Cu privire la implementarea Programului National de răspuns la tuberculoza pentru anii 2022-2025”, Anexa nr.17. Managementul comunitar de caz al copilului afectat de tuberculoză <a href="http://simetb.ifp.md/Download/oficial_docs/Ordin_MS_2022_05_11_nr_432_implementare_PNC_TB.pdf">http://simetb.ifp.md/Download/oficial_docs/Ordin_MS_2022_05_11_nr_432_implementare_PNC_TB.pdf</a></li> </ul>	
<p><b>Frecventarea instituțiilor (pre) școlare:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Majoritatea copiilor mici nu au forme infecțioase de TB. Copii cu forme ne infecțioase se pot întoarce la instituțiile (pre) școlare imediat ce se simt mai bine și urmează tratament.</li> </ul>	

- Copiii mai mari și adolescenții, precum și copiii mai mici cu teste bacteriologice pozitive, nu trebuie să meargă la școală cât timp sunt infecțioși.
- După 2 săptămâni de la inițierea tratamentului TB, dacă aderența este asigurată și există o ameliorare clinică, și este confirmată non-contagiozitatea, majoritatea copiilor și adolescenților nu mai sunt infecțioși și se pot întoarce la instituțiile de învățământ și nu au nevoie să poarte măști în scopul prevenirii transmiterii TB.

### **C.2.5. Tratamentul și monitorizarea pacienților cu tuberculoză.**

#### **Caseta 17. 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 18. Tratament medicamentos antituberculos: principii generale.**

- 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.
- 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).
- Regimul de administrare a medicamentelor antituberculoase – ZILNIC, pe toată durata tratamentului cu DOT.
- Administrarea medicamentelor antituberculoase se va realiza sub directă observație (DOT/VST) pe toată durata de tratament.
- Fiecare priză a medicamentelor administrate de către pacientul cu tuberculoză va fi înregistrată în Fișa de tratament TB 01 (caseta 73).

#### **Caseta 19. Particularitățile schemei terapeutice la copil.**

- Sunt mai frecvente formele pulmonare - TB ganglionilor limfatici intratoracici, (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.
- Copilul, în comparație cu adultul, necesită 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 Isoniazidum\* depășește 10 mg/kg/zi.

- Dozele terapeutice trebuie ajustate în funcție de variațiile masei corporale.
- Toți copiii diagnosticați cu boală TB (indiferent de confirmarea bacteriologică) trebuie să finalizeze cursul complet de tratament TB adecvat.
- Încercările de administrare a tratamentului TB (folosind răspunsul la tratamentul TB ca instrument de diagnostic) nu se permit.
- Odată inițiat, regimul de tratament al TB trebuie continuat până la finalizare, cu excepția cazului în care a fost stabilit un diagnostic alternativ.

### 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 20. Principii generale pentru scrierea schemei și regimului de tratament.**

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

#### **Caseta 21. Durata tratamentului medicamentos.**

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

- **Faza intensivă durează 2 luni:**
  - ✓ se administrează 4 preparate antituberculoase;
  - ✓ se poate realiza în condiții de ambulator și/sau în staționar (în funcție de criteriile de internare și de externare);
  - ✓ scopul tratamentului în faza intensivă este: debacilarea rapidă a *M. tuberculosis* și prevenirea apariției rezistenței la medicamentele antituberculoase;
  - ✓ după 2-3 săptămâni de tratament, pacientul cu tuberculoză, de regulă, devine necontagios.
- **Faza de continuare durează 2 - 4 luni:**
  - ✓ 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.

#### **Caseta 22. Regimurile de tratament pentru copii și adolescenți:**

- **La copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 3 luni și 16 ani cu TB non-severă (fără suspiciuni sau dovezi de TB RR/MDR), trebuie utilizat un regim de tratament de 4 luni (2HRZ(E)/2HR) (recomandare puternică, certitudine moderată a dovezilor).**

Notă:

- ✓ TB non-severă este definită ca TB ganglionilor limfatici periferici; TB ganglionilor limfatici intratoracici fără obstrucție a căilor respiratorii; revărsat pleural TB necomplicat sau boală paucibacilară, non-cavitară, limitată la un lob al plămânilor și fără pattern miliar.
- ✓ Copiii și adolescenții care nu îndeplinesc criteriile pentru TB non-severă trebuie să primească regimul standard de tratament de 6 luni (2HRZE/4HR) sau regimurile de tratament recomandate pentru formele severe de TB pulmonară sau extrapulmonară.
- **Copiii și adolescenții cu TB pulmonară severă trebuie tratați cu un regim cu patru medicamente (HRZE) timp de 2 luni, urmat de un regim cu două medicamente (HR) timp de 4 luni la doze standard (recomandare puternică, certitudine moderată a dovezilor).**
- **Sugarii cu vârsta de 0-3 luni cu TB pulmonară suspectată sau confirmată sau TB ganglionilor limfatici periferici trebuie tratați prompt cu regimul de tratament de 6 luni (2HRZ(E)/4HR). Tratamentul poate necesita ajustarea dozei pentru a ajusta efectul vârstei și posibila toxicitate la sugarii mici. Decizia de ajustare a dozelor trebuie luată de un clinician cu experiență în managementul TB la copii (recomandare puternică, certitudine scăzută a dovezilor).**
- **Pacienții cu vârsta de 12 ani sau peste cu TB pulmonară sensibilă la medicamente pot primi un regim de 4 luni cu Isoniazidum\*, Rifapentinum\*, Moxifloxacinum și Pyrazinamidum (2HPMZ/2HPM) (recomandare condiționată, dovezi de certitudine moderată).**

**Tabelul 11. Scheme de tratament pentru tuberculoza pulmonară în funcție de grupa de vârstă, severitatea bolii și situația epidemiologică locală**

Vârsta și gravitatea TB	Durata și compoziția regimului de tratament <sup>a</sup>	
	Faza intensivă	Faza de continuare
<b>Sugari cu vârsta &lt; 3 luni sau cu greutatea &lt; 3 kg</b>		
TB pulmonară de orice gravitate	2HRZ sau 2HRZE	4HR
<b>Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 luni și &lt;12 ani</b>		
TB pulmonară non-severă	2HRZ sau 2HRZE	2HR <sup>b</sup>
TB pulmonară severă	2HRZE <sup>b</sup>	4HR
<b>Adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și &lt;16 ani</b>		
TB pulmonară non-severă	2HRZ sau 2HRZE	2HR
TB pulmonară severă	2HRZE <sup>c</sup>	4HR
TB pulmonară de orice severitate	2HPZM	2HPM

<b>Adolecenți cu vârsta cuprinsă între 16 și &lt;20 ani</b>		
TB pulmonară de orice severitate	2HRZE <sup>d</sup>	4HR
TB pulmonară de orice severitate	2HPZM <sup>e</sup>	2HPM

<sup>a</sup>Codul standard pentru regimurile de tratament TB utilizează o abreviere pentru fiecare medicament: Isoniazidum\* (H), Rifampicinum\* (R), Pyrazinamidum (Z), Ethambutolum (E), Rifapentinum\* (P) și Moxifloxacinum (M). Un regim constă din două faze - faza intensivă și faza de continuare. Numărul din partea din față a fiecărei faze reprezintă durata acelei faze în luni. De exemplu, 2HRZE constă în tratament cu Isoniazidum\*, Rifampicinum\*, Pyrazinamidum și Ethambutolum timp de 2 luni.

<sup>b</sup>Studiul SHINE a fost un studiu de non-inferioritate care a comparat un regim de 4 luni (2HRZ(E)/2HR) cu un regim de 6 luni (2HRZ(E)/4HR). Regimul de 4 luni s-a dovedit a fi neinferior.

<sup>c</sup>Acest regim se aplică indiferent de prevalența HIV și de prevalența rezistenței la Isoniazidum\*.

<sup>d</sup> Acest regim se aplică adolescenților mai în vârstă, indiferent de severitatea bolii, prevalența HIV și prevalența rezistenței la Isoniazidum\*.

<sup>e</sup> Acest regim se aplică adolescenților mai în vârstă, indiferent de severitatea bolii, prevalența HIV și prevalența rezistenței la Isoniazidum\*, cu excepția persoanelor cu o greutate mai mică de 40 kg și a adolescenților care trăiesc cu HIV cu un număr de CD4 sub 100 celule/mm<sup>3</sup>.

**Caseta 23. Criterii de eligibilitate pentru regimul de 4 luni (2HRZ(E)/2HR) la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 luni și 16 ani cu TB pulmonară non-severă sau TB ganglionilor limfatici periferici în diferite situații:**

- La copiii și adolescenții care au fost supuși testelor bacteriologice și efectuată radiografia cutiei toracice, trebuie inițiat un regim de tratament de 4 luni dacă ei îndeplinesc toate următoarele trei criterii:
  - ✓ Constatările radiografiei cutiei toracice în concordanță cu TB non-severă (radiografia cutiei toracice trebuie, în mod ideal, să fie făcută la momentul inițial, dar poate fi efectuată în orice moment al cursului de tratament);
  - ✓ TB a ganglionilor limfatici intratoracici fără obstrucție semnificativă a căilor respiratorii; sau
  - ✓ TB pulmonară limitată (1-2 segmente) fără cavități și fără pattern miliar; sau
  - ✓ Revărsat pleural necomplicat (fără pneumotorax sau empiem);
- Cazul TB negativ – pacient cu rezultatul sputei negativ, urme, foarte scăzut sau scăzut prin testul Xpert MTB/RIF sau Ultra, sau rezultatul negativ al microscopiei sputei la BAAR și lipsa altor semne clinice sau radiologice.
- Copilul sau adolescentul cu simptome ușoare de TB care nu necesită spitalizare.

**Notă:**

Simptome ușoare care nu necesită spitalizare înseamnă:

- ✓ Copilul sau adolescentul nu are niciunul dintre semnele de pericol sau de înaltă prioritate enumerate mai sus;
  - ✓ Copilul sau adolescentul nu are respirație șuierătoare asimetrică și persistentă;
  - ✓ La copil sau adolescent nu există semne de TB extrapulmonară în afară de TB ganglionilor periferici;
  - ✓ Copilul sau adolescentul nu are niciuna dintre următoarele: MAS, detresă respiratorie, febră înaltă (peste 39 °C), paloare severă, agitație, iritabilitate sau letargie.
- Tratamentul trebuie continuat timp de 6 luni sau modificat la copiii și adolescenții care nu au răspuns clinic (creșterea în greutate și/sau rezolvarea simptomelor TB) după 4 luni de tratament. Acești copii trebuie evaluați cu atenție pentru TB DR,

maladiile care nu sunt legate de TB (de exemplu, oncopatologia sau boală pulmonară asociată cu HIV) și aderență slabă la tratament.

#### Caseta 24. Tratamentul tuberculozei extrapulmonare sensibile la medicamente la copii și adolescenți:

- Copiii cu vârsta cuprinsă între 3 luni și 16 ani cu TB extrapulmonară limitată la ganglionii limfatici periferici (adică fără implicarea altor organe) trebuie tratați cu un regim scurt de 4 luni - **2HRZ(E)/2HR**.
- Copiii cu forme de TB extrapulmonară sensibilă la medicamente, altele decât Meningita tuberculoasă și TB osteoarticulară, trebuie tratați cu un regim de tratament de 6 luni de 2HRZE/4HR.
- Copiii cu meningită tuberculoasă presupusă sau confirmată trebuie tratați cu un regim cu patru medicamente (HRZE) timp de 2 luni, urmat de un regim cu două medicamente (HR) timp de 10 luni, durata totală a tratamentului fiind de 12 luni. Dozele recomandate pentru tratamentul meningitei tuberculoase sunt aceleași cu cele descrise pentru TB pulmonară (*recomandare puternică, calitate scăzută a dovezilor*).
- La copiii și adolescenții cu meningită TB confirmată bacteriologic sau diagnosticată clinic (fără suspiciuni sau dovezi de TB MDR/RR), un regim intensiv de 6 luni (6HRZEto) poate fi utilizat ca o opțiune alternativă la regimul de 12 luni (2HRZE/ 10HR) (*recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- Copiii cu TB osteoarticulară suspectată sau confirmată trebuie tratați cu un regim cu patru medicamente (HRZE) timp de 2 luni, urmat de un regim cu două medicamente (HR) timp de 10 luni, durata totală a tratamentului fiind de 12 luni (*recomandare puternică, certitudinea dovezilor scăzută*).

**Tabelul 12. Regimuri de tratament pentru TB extrapulmonară**

Vârsta și tipul TB extrapulmonare	Regimul de tratament <sup>a</sup>	
	Faza intensivă	Faza de continuare
<b>Sugari cu vârsta &lt; 3 luni sau cu greutatea &lt; 3 kg</b>		
TB ganglionilor limfatici periferici	2HRZ sau 2HRZE	4HR
<b>Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 luni și &lt;16 ani</b>		
TB ganglionilor limfatici periferici	2HRZ sau 2HRZE	2HR
<b>Adolescenți cu vârsta &gt; 16 ani</b>		
TB pulmonară non-severă	2HRZ sau 2HRZE	4HR
<b>Copii și adolescenți cu vârsta între 0-19 ani</b>		
TB extrapulmonară <sup>b</sup>	2HRZE	4HR
Meningita tuberculoasă <sup>c</sup> (recomandare puternică)	2HRZE	10HR
Meningita tuberculoasă <sup>c</sup> (recomandare condiționată)	6HRZEto	
TB osteoarticulară	2HRZE	10HR

<sup>a</sup> Codul standard pentru schemele de tratament TB utilizează o abreviere pentru fiecare medicament: Isoniazidum\* (H), Rifampicinum\* (R), Pyrazinamidum (Z), Ethambutolum (E) și Ethionamidum\* (Eto). Un regim constă din două faze - faza intensivă și faza de continuare (cu excepția regimului 6HRZEto). Numărul din partea din față a fiecărei faze reprezintă durata acelei faze în luni. De exemplu, 2HRZE constă în tratament cu Isoniazidum\*, Rifampicinum\*, Pyrazinamidum și Ethambutolum timp de 2 luni.

<sup>b</sup> Aceasta include toate formele de TB extrapulmonară, cu excepția TB ganglionilor limfatici periferici, meningita tuberculoasă și TB osteoarticulară.

<sup>c</sup> Aceasta include toate formele de TB care implică SNC.

**Tabelul 13. Doze recomandate de medicamente antituberculoase de primă linie pentru utilizare la copiii și adolescenți tineri cu vârsta cuprinsă între 0 și 14 ani (excluzând meningita tuberculoasă)**

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

**Notă.**

- ✓ \* Limita superioară a intervalului pentru doza de Isoniazidum\* este valabilă pentru copiii mai mici; cu cât copiii este mai mare, limita inferioară a intervalului de dozare devine mai corespunzătoare.
- ✓ Utilizarea comprimatelor combinate cu doză fixă (CDF) este recomandată față de medicamentele separate în tratamentul pacienților cu TB sensibilă la medicamente (recomandare condiționată, certitudine scăzută în dovezi).

Tabelul prezintă dozele recomandate pentru medicamentele antituberculoase de primă linie pentru copii. Aceste doze sunt aplicabile tuturor copiilor, indiferent de tipul de TB (cu excepția Meningitei tuberculoase tratate cu regimul intensiv scurt) și de statutul HIV. Ele se aplică și în regimul de tratament a Meningitei tuberculoase 12 luni.

**Tabelul 14. Doza recomandată în funcție de greutate pentru copii și adolescenți cu o greutate de peste 25 kg utilizând preparatele combinate cu doză fixă pentru adulți (excluzând regimul scurt intensiv în tratamentul meningitei TB)**

Intervalul de masă corporală (kg)	Faza intensivă	
	HRZE 75/150/400/275 mg	HR 75/150 mg
25-<30	2	2
30-<35	3	3
35-<50	4	4
50-<65	4	4
>65	5	5

**Tabelul 15. Doza recomandată în funcție de greutate pentru adolescenții tratați cu regimul HPZM de 4 luni**

Intervalul de masă corporală (kg)	Regim de 4 luni 2HPMZ/2HPM		
	Faza intensivă și de continuare		Doar faza intensiva
	Isoniazidum* (H)	Rifapentinum* Moxifloxacinum (M)	Pyrazinamidum (Z)

40-<50	300 mg	1200 mg	400 mg	1500-1600 mg <sup>a</sup>
50-<65	300 mg	1200 mg	400 mg	1500-1600 mg <sup>a</sup>
>65	300 mg	1200 mg	400 mg	2000 mg

<sup>a</sup> Doza depinde de utilizarea comprimatelor Z de 400 mg sau 500 mg.

**Tabelul 16. Doza intermediară recomandată pentru regimul intensiv de 6 luni (6HRZEto) pentru tratarea meningitei tuberculoase susceptibile la medicamente la copii și adolescenți**

Preparatele antituberculoase	Intervalul de doză recomandat în strategia de dozare intermediară (mg/kg greutate corporală)
Isoniazidum* (H)	15-20
Rifampicinum* (R)	22,5-30
Pyrazinamidum (Z)	35-45
Ethionamidum* (Eto)	17,5-22.5

#### **Caseta 25. Suplimentarea cu Pyridoxinum**

Suplimentarea cu Pyridoxinum (vitamina B6) în doză de 0,5-1 mg/kg/zi este recomandată la copiii și adolescenții care trăiesc cu HIV și la copiii și adolescenții malnutriți care sunt tratați pentru TB. Copiii cu greutatea de până la 25 kg primesc jumătate de comprimat de 25 mg sau un sfert de comprimat de 50 mg. Suplimentarea cu Pyridoxinum are ca scop prevenirea deficitului simptomatic de piridoxină, care se prezintă ca neuropatie periferică, în special la copiii cu malnutriție severă și copiii care trăiesc cu HIV. Dozele de Pyridoxinum pot fi crescute la 2-5 mg/kg/zi dacă se dezvoltă neuropatie periferică, caracterizată prin durere, arsură sau furnicături la mâini sau picioare, amorțeală sau pierderea sensibilității la nivelul brațelor și picioarelor, sau crampe musculare sau contracții musculare.

#### **Caseta 26. 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 reparația 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 copiii în asociere cu utilizarea schemelor de tratament recomandate este foarte mic.

**Tabelul 17. Tipuri de monitorizare.**

Tip	Modalitate/ frecvența
Monitorizarea clinică	În timpul fazei intensive – zilnic, dacă pacientul este spitalizat și cel puțin o dată pe săptămână, dacă urmează tratament în condiții de ambulator, până când tratamentul va fi bine tolerat de către pacient (stabilizat), apoi lunar. În timpul fazei de continuare - lunar și la necesitate, în caz de indicații medicale.
Aderența la tratament și toleranța	Se va aprecia zilnic de către personalul care asigură DOT sau de către medic, după caz. Personalul care asigură zilnic tratamentul direct observat (DOT) semnalează medicului MF și/sau FP despre orice probleme medicale depistate la pacient între consultări.
Monitorizarea microbiologică	Vezi tabelul 23.
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"> <li>• La inițierea tratamentului</li> <li>• La finele fazei intensive</li> <li>• La finele tratamentului</li> </ul> <p><b>Notă.</b> 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 18. Monitorizarea microbiologică.**

<p><b>Luna 1.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Examenul microscopic (2 microscopii)</li> <li>• În caz că rezultatul la microscopie va fi <i>negativ</i>, se va efectua examenul prin metoda culturală (2 teste LJ).</li> <li>• În caz că examenul microscopic va fi <i>pozitiv</i>, se va efectua examenul prin metode molecular-genetice (<b>GeneXpert MTB/XDR – 1 test</b>) și culturală (2 teste MGIT).</li> <li>• În caz că rezultatul va fi pozitiv prin metoda culturală, se va efectua testul TSM pentru aprecierea sensibilității la medicamentele de linia întâi ( 1 test TSM Linia I)</li> </ul> <p><b>Luna 2.</b></p>
--

- Examenul microscopic (**2 microscopii**)
- În caz că rezultatul la microscopie va fi **negativ**, se va efectua examenul prin metoda cultură (**2 teste LJ**).
- În caz că examenul microscopic va fi **pozitiv**, se va efectua examenul prin metode molecular-genetice (**GeneXpert MTB/XDR – 1 test**) și culturală (**2 teste MGIT**).
- În caz că rezultatul va fi pozitiv prin metoda culturală, se va efectua testul TSM pentru aprecierea sensibilității la medicamentele de linia întâi (**1 test TSM Linia I**)

**Luna 3.**

- 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.

**Luna 5.**

- Examenul microscopic (**2 microscopii**)
- În caz că rezultatul la microscopie va fi negativ, se va efectua examenul prin cultură (metoda LJ-**2 teste**).
- În caz că examenul microscopic va fi **pozitiv**, se va efectua examenul prin metode molecular-genetice (**GeneXpert MTB/XDR – 1 test**) și metoda culturală (**2 teste MGIT**).
- În caz că rezultatul va fi pozitiv prin metoda culturală, se va efectua testul TSM pentru aprecierea sensibilității la medicamentele linia I. (**1 test TSM Linia I**)

**Luna 6.**

- Examenul microscopic.
- În caz că rezultatul la microscopie va fi **negativ**, se va efectua examenul prin cultură (**metoda LJ-2 teste**).
- În caz că examenul microscopic va fi **pozitiv**, se va efectua examenul prin metode molecular-genetice (**GeneXpert MTB/XDR – 1 test**) și metoda culturală (**2 teste MGIT**).
- În caz că rezultatul va fi pozitiv prin metoda culturală, se va efectua testul TSM pentru aprecierea sensibilității la medicamentele linia I. (**1 test TSM Linia I**)
- În cazul prelungirii tratamentului mai mult de 6 luni, examinările microbiologice se vor efectua după indicațiile medicale.

**Notă.** Dacă examenul microscopic este negativ, dar procesul specific progresaază, atunci se va proceda ca în cazul examenului microscopic pozitiv.

**C.2.5.1.2. Monitorizarea reacțiilor adverse la medicamentele antituberculoase.****Caseta 28. Supravegherea reacțiilor adverse.**

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

**Caseta 29. Principii generale ale monitorizării reacțiilor adverse la medicamentele antituberculoase.**

- Riscurile și beneficiile fiecărui medicament trebuie să fie luate în considerație la prescrierea unui regim de tratament. Persoanele care monitorizează tratamentul antituberculos trebuie să fie instruite în recunoașterea reacțiilor adverse și informarea imediată a medicului despre acestea.

- Monitorizarea clinică privind reacțiile adverse trebuie făcută la fiecare vizită. Investigații speciale să fac în funcție de profilul reacțiilor adverse ale medicamentelor utilizate.
- Cea mai frecventă reacție adversă este dezvoltarea hepatotoxicității, care poate fi cauzată de Isoniazidum\*, Rifampicinum\* sau Pyrazinamidum. Mărirea ușoară asimptomatică a enzimelor hepatice serice (până la cinci ori mai mare decât valorile normale) nu este o indicație de a stopa tratamentul. Cu toate acestea, apariția sensibilității hepatice, hepatomegaliei sau icterului trebuie să determine o investigație a nivelurilor serice ale enzimelor hepatice și sistarea imediată a tuturor medicamentelor cu potențial hepatotoxic.
- Copilul sau adolescentul ar trebui să finalizeze screening-ul pentru alte cauze de hepatită și să fie îndrumat către un expert cu experiență în gestionarea hepatotoxicității induse de medicamente. În multe cazuri, spitalizarea va fi necesară pentru monitorizare și management atent, deoarece testele funcției hepatice vor trebui efectuate în mod regulat după fiecare ajustare a regimului de tratament.
- În general, după ce funcția hepatică s-a normalizat (ALT și bilirubina totală de două ori mai mare decât limita superioară a normalului), mai întâi se pot reintroduce Ethambutolum și Rifampicinum\*, iar testele funcției hepatice se repetă după 3-7 zile. Dacă nu există o agravare a testelor funcției hepatice, Isoniazidum\* poate fi reluat, iar testele funcției hepatice se repetă după încă 3-7 zile. Dacă testele funcției hepatice sunt stabile, se pot continua Isoniazidum\*, Rifampicinum\* și Ethambutolum. Pyrazinamidum nu trebuie reintrodus. Fără Pyrazinamidum, tratamentul cu Isoniazidum\*, Rifampicinum\* și Ethambutolum trebuie administrat timp de 9 luni.
- Isoniazidum\* poate provoca deficit simptomatic de piridoxină (vitamina B6), în special la copiii cu malnutriție severă și copiii care trăiesc cu HIV. Neuropatia periferică se caracterizează prin durere, arsură sau furnicături la nivelul mâinilor sau picioarelor, amorțeală sau pierderea senzației la nivelul brațelor și picioarelor, crampe musculare sau smucituri. La copiii mici, acest lucru poate duce la modificări ale mersului sau refuzul de a merge. Suplimentarea cu Pyridoxinum în doză de 0,5-1 mg/kg/zi este recomandată la copiii cu malnutriție severă, copiii care trăiesc cu HIV și adolescentele însărcinate. Doza poate fi crescută la 2-5 mg/kg/zi la cei cu semne persistente de neuropatie periferică datorată deficitului de piridoxină.
- Semnele precoce ale toxicității Ethambutolum pot fi testate la copilul mai mare prin discriminare roșu-verde, folosind un test de percepție a culorii (de exemplu, carduri de test Ishihara). La dozele zilnice recomandate de OMS, riscul de toxicitate cu Ethambutolum este foarte scăzut pentru o durată de tratament de 2 luni, iar Ethambutolum trebuie utilizat în schemele de tratament pentru tuberculoză la copiii de toate vârstele conform recomandărilor OMS. Dacă este diagnosticată nevrita optică datorată Ethambutolum, Ethambutolum trebuie omis din regim.
- Medicamentele antituberculoase de linia a doua nu sunt absolut contraindicate copiilor, excepție ar fi cazurile de hipersensibilitate sau reacție adversă gravă documentată.

- Monitorizarea regulată a greutateii corporale este importantă: dozele medicamentelor au nevoie de ajustare regulată odată cu creșterea masei corporale a copilului.
- Audiometria de bază și testele lunare auditive sunt obligatorii în cazul în care copilului i se administrează un medicament injectabil (în special, dacă aminoglicozidele sunt administrate pe o perioadă îndelungată), deoarece există riscul ototoxicității. Acest lucru este deosebit de important la pacienții cu risc ridicat, care sunt diabetici, care trăiesc cu HIV sau au insuficiență renală.

**Tabelul 19. Managementul întreruperii tratamentului la copii și adolescenți aflați în tratamentul tuberculozei sensibile la medicamente**

Faza de întrerupere a tratamentului	Detalii despre întrerupere	Management
<b>Faza intensivă</b>		
Faza intensivă: se aplică regimurilor de 4 și 6 luni	Întreruperea <14 zile	Continuați tratamentul și completați toate dozele de fază intensivă
	Întreruperea > 14 zile	Reporniți faza intensivă
<b>Faza de continuare (regim de 4 luni 2HRZ(E)/2HR)</b>		
Faza de continuare (regim de 4 luni)	Completat >80% din doze în decurs de 8 săptămâni	Nu este necesar un tratament suplimentar
Faza de continuare (regim de 4 luni)	Completat <80% din doze și întrerupere cumulată <1 lună	Completați dozele rămase de tratament
Faza de continuare (regim de 4 luni)	Completat <80% din doze și întrerupere cumulativă > 1 lună	Reluați tratamentul de la începutul fazei intensive
<b>Faza de continuare (regim de 6 luni 2HRZE/4HR)</b>		
Faza de continuare (regim de 6 luni) și negativă bacteriologic la inițiere	Completat > 80% din doze în 16 săptămâni	Nu este necesar un tratament suplimentar
Faza de continuare (regim de 6 luni) și bacteriologic pozitivă la inițiere	Completat > 80% din doze în 16 săptămâni	Completați dozele rămase de tratament Dacă pierderea consecutivă este > 2 luni, utilizați raționamentul clinic
Faza de continuare (regim de 6 luni)	Completat <80% din doze și întrerupere cumulativă <2 luni	Completați dozele rămase de tratament
Faza de continuare (regim de 6 luni)	Completat <80% din doze și întrerupere cumulativă <2 luni	Reluați tratamentul de la începutul fazei intensive, mai ales dacă întreruperea a fost consecutivă

### C.2.5.2. Tratamentul tuberculozei extrapulmonare.

#### Caseta 30. Tactici de tratament al tuberculozei cu localizare extrapulmonară.

**Tuberculoza extrapulmonară** se va trata analogic tuberculozei pulmonare cu abordare terapeutică multidisciplinară (caseta 30).

- **Meningita tuberculoasă:**

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

- **Tuberculoza osteoarticulară:**

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

- **Pericardita tuberculoasă:**

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

- **Tuberculoza ganglionilor limfatici periferici:**

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

- **Empiemul tuberculos:**

- ✓ Necesită asocierea tratamentului medicamentos antituberculos cu cel chirurgical.

#### Caseta 31. Eșecul tratamentului

O persoană cu eșec al tratamentului este definită ca una al cărei regim de tratament trebuia întrerupt sau schimbat definitiv la un nou regim sau strategie de tratament. Motivele pentru o astfel de modificare includ lipsa unui răspuns clinic sau

bacteriologic, reacții adverse la medicamente și dovezi de rezistență la medicamente în regim.

Posibilitatea eșecului tratamentului trebuie luată în considerare la un copil sau un adolescent care primește tratament pentru TB și:

- nu are rezolvarea simptomelor sau are simptome care se agravează;
- prezintă o scădere în greutate continuă;
- este frotiu pozitiv la 2 luni de monitorizare (pentru copii și adolescenți cu confirmare bacteriologică la diagnostic).

**Întrebări de adresat copiilor și adolescenților, inclusiv reprezentanților legali, în cazul când nu răspund sau starea de sănătate se deteriorează chiar în perioada administrării tratamentului TB:**

- Este doza corectă?
- Copilul sau adolescentul ia medicamentele conform prescripției (aderență bună)?
- Este posibil ca copilul sau adolescentul să aibă o absorbție gastrointestinală slabă a medicamentului?
- Are copilul sau adolescentul toxicitate medicamentoasă?
- Copilul sau adolescentul trăiește cu HIV? Dacă da, copilul sau adolescentul a dezvoltat IRIS sau alte infecții oportuniste?
- Este copilul sau adolescentul subnutrit sever și MAS este gestionat corespunzător?
- Există un motiv pentru a suspecta TB DR (pacientul index are TB DR sau nu răspunde la tratament)?
- Există un motiv pentru boală, altul decât sau în plus față de TB?

Aderența slabă este o cauză comună a eșecului tratamentului. Eșecul tratamentului sugerează, de asemenea, posibilitatea apariției TB RR/MDR și necesită o evaluare atentă cu evaluări diagnostice suplimentare. De asemenea, poate fi mai frecventă la copiii și adolescenții care trăiesc cu HIV.

### **Caseta 32. Copii și adolescenți care necesită retratament pentru TB**

La pacienții care necesită retratament TB, regimul de categoria II- a nu mai trebuie prescris și trebuie efectuate teste de sensibilitate la medicamente pentru a informa alegerea regimului de tratament (declarație de bună practică).

Copiii și adolescenții eligibili pentru retratament din cauza recurenței simptomelor TB secundare recidivei sau reinfecției sau întreruperii tratamentului care are ca rezultat necesitatea reluării tratamentului trebuie referiți pentru un test molecular rapid pentru a determina cel puțin rezistența la Rifampicinum\* și, de preferință, de asemenea, starea de rezistență la Isoniazidum\*, în special dacă aceasta este în 6-12 luni de la terminarea tratamentului.

Pe baza profilului de sensibilitate la medicamente, un regim de tratament poate fi repetat dacă nu este documentată nicio rezistență. Dacă este prezentă rezistența la Rifampicinum\*, trebuie prescris un regim TB MDR/RR-TB conform PCN.

La copiii și adolescenții care au întrerupt tratamentul, trebuie abordat motivul întreruperii, cum ar fi epuizarea stocurilor de medicamente, efectele adverse ale medicamentelor sau nevoia de educație suplimentară a pacientului sau a furnizorului.

Copiii și adolescenții cu tratament anterior pentru TB neconfirmată nu trebuie să fie retratați pentru TB neconfirmată fără trimitere către un centru cu experiență în gestionarea TB la copii și îngrijire pediatrică.

### C.2.5.3. Tuberculoza drogrezistentă.

#### Caseta 33. Tuberculoza drogrezistentă: principii generale.

- Tuberculoza drogrezistentă include cazurile cu tuberculoză monorezistentă, polirezistentă, multidrogrezistentă, rezistență extinsă.
- Pentru diagnosticul la timp al TB MDR la copii, este necesar un nivel ridicat de vigilență clinică.
- Dacă un copil prezintă simptome / semne / modificări pe radiografie care indică TB și a avut, de asemenea, contact cu un pacient cu TB MDR, un copil trebuie considerat un pacient cu probabilitate ridicată de TB MDR.
- Factorii de risc pentru posibila TB MDR includ tratamentul anterior (în special în ultimele 12 luni), eșecul terapeutic cu medicamentele de primă linie la 2 sau 3 luni de la inițierea tratamentului (dacă nu există suspiciune de sindrom de refacere a imunității), contactul cu un pacient TB care a decedat de TB sau eșec terapeutic.
- Tratamentul trebuie efectuat și în absența confirmării bacteriologice.
- În cazul TB MDR probabile, regimul de tratament trebuie să fie în concordanță cu rezultatele examinării al sensibilității sursei de infecție.
- Pentru a obține un rezultat pozitiv, este crucială inițierea tratamentului cât mai curând posibil.
- Deciziile privind inițierea tratamentului, modificarea schemei/regimului și evaluarea cazului cu TB DR vor fi luate de către Comitetul de Management al TB DR (anexa 6).

#### Diagnosticarea TB MDR la copii.

- Diagnosticarea TB MDR la copii este dificilă și necesită multă vigilență față de această boală. Examinarea contactilor și screening-ul contactelor copiilor și adolescenților cu cazurile sursă infecțioasă TB MDR/RR sunt esențiale pentru diagnosticarea rapidă a copiilor cu boala TB MDR/RR și pentru inițierea promptă a tratamentului.
- Copiii cu TB MDR/RR diagnosticată clinic sau confirmată bacteriologic trebuie tratați cu un regim recomandat de OMS. TB MDR/RR confirmată bacteriologic se bazează pe identificarea *M. tuberculosis* dintr-un specimen de la copil sau adolescent prin metode moleculare sau cultură, împreună cu demonstrarea rezistenței cel puțin la Rifampicinum\* cu o TSM genotipică sau fenotipică.

Tratamentul copiilor cu TB MDR/RR confirmată trebuie să se bazeze pe rezultatele TSM demonstrate din izolatul lor (dacă este disponibil).

- Un diagnostic clinic de TB MDR/RR poate fi pus pe baza unui diagnostic clinic de TB (boală TB fără confirmare bacteriologică) și fie expunerea la un caz cunoscut de TB MDR/RR, fie prezența altor factori de risc pentru TB MDR/RR (copil tratat anterior pentru TB sau expus unui caz sursă care a decedat din cauza TB sau a eșuat tratamentul TB). Concordanța tulpinilor dintre copii și cazurile lor sursă la adulți este de aproximativ 83% pentru sensibilitatea la Isoniazidum\* și Rifampicinum\*, ceea ce înseamnă că este foarte probabil ca copiii să aibă TB cu același tip de rezistență ca cel mai probabil caz sursă. Prin urmare, copiii cu TB MDR/RR diagnosticată clinic trebuie să inițieze tratamentul pentru TB MDR/RR fără întârziere, în timp ce toate eforturile de confirmare a diagnosticului prin teste bacteriologice trebuie făcute. Tratamentul copiilor și adolescenților cu TB MDR/RR diagnosticată clinic trebuie să fie ghidat de rezultatele TSM și de istoricul expunerii la medicamente antituberculoase a celui mai probabil sursă de caz TB MDR/RR.
- Dacă o cultură de la copil sau adolescent este în cele din urmă pozitivă pentru *M. tuberculosis* și demonstrează TB MDR/RR, aceștia ar trebui să fie tratați conform TSM a izolatului lor. Dacă un copil sau un adolescent a început să primească tratament pentru TB MDR/RR diagnosticată clinic și, ulterior, are o cultură care prezintă TB sensibilă la medicamente, tratamentul lor poate fi schimbat la cel pentru TB sensibilă la medicamente; este de așteptat să fie un eveniment neobișnuit. Dacă un copil sau adolescent cu TB MDR/RR diagnosticată clinic are o cultură negativă, copilul trebuie să urmeze cursul de tratament de linia a doua prescris inițial; ei nu trebuie să întrerupă tratamentul sau să treacă la tratamentul TB sensibile la medicamente.
- Îmbunătățirea identificării cazurilor (în special) a copiilor mici cu TB MDR/RR este esențială pentru a reduce riscul de rezultate slabe.

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

##### Caseta 34. Tratamentul tuberculozei rezistente la Isoniazidum\* (Hr-TB).

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

- Atunci când este suspectată sau confirmată o rezistență suplimentară (de exemplu, atât la fluoroquinolone, cât și la Pyrazinamidum), regimurile de tratament trebuie să fie selectate individual cu asociere de alte medicamente antituberculoase de linia a doua.

**Prelungirea tratamentului peste 6 luni:**

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

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

**Caseta 41. Excepții pentru adăugarea Levofloxacinum în schema de tratament al pacienților cu Hr-TB.**

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

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

**Tabelul 20. Scenarii de caz în Tuberculoza rezistentă la Isoniazidum\* (Hr-TB).**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Regimul (H) REZ- Levofloxacinum se va administra numai la pacienții la care se confirmă rezistența la I</li> <li>• Isoniazidum* și rezistență la Rifampicinum* a fost exclusă.</li> <li>• Testarea rezistenței la fluorochinolone și la Pyrazinamidum, se realizează înainte de începerea tratamentului.</li> <li>• Atunci când este necesar, testarea rezistenței la Isoniazidum* va include, de asemenea, informații despre mutațiile specifice asociate cu rezistența la Isoniazidum* (katG sau inhA).</li> </ul>	
<b>Regimul de tratament pentru Hr-TB se va aplica în următoarele situații:</b>	
<p><b>Hr-TB este confirmată înainte de începerea tratamentului TB</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Tratamentul cu (H) REZ – Levofloxacinum este început imediat.</li> <li>✓ Dacă este convingere despre existența Hr-TB (de exemplu, contacte strânse ale unui caz cu sursă Hr-TB confirmată), dar rezultatele DST sunt încă în curs, regimul poate fi introdus, în așteptarea confirmării de laborator a rezistenței la Isoniazidum*, atât</li> </ul>	<p><b>Hr-TB este confirmată după începerea tratamentului cu regimul 2HREZ / 4HR</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Aceasta include pacienții care au avut la început o rezistență la Isoniazidum* nedagnosticată sau care au dezvoltat rezistență la Isoniazidum* ulterior, în timpul tratamentului cu un regim de primă linie.</li> <li>✓ În astfel de cazuri, testele moleculare rapide pentru rezistența la Rifampicinum* trebuie făcute (sau repetate).</li> </ul>

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

### **Caseta 35. Monitorizarea și evaluarea rezultatelor de tratament, Tuberculoza rezistentă la Isoniazidum\* (Hr-TB).**

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

**C.2.5.3.2. Tuberculoza multidrorezistentă și tuberculoza cu rezistență extinsă.****Caseta 36. Risc major pentru TB DR/MDR.**

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

<b>Bolnavi TB cu risc major pentru TB DR/MDR</b>	<b>Persoane cu risc major pentru TB DR/MDR</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eșec din retratament cu medicamente anti-TB de linia întâi.</li> <li>• Caz nou de tuberculoză care provine din contactul cu TB MDR.</li> <li>• Eșec din caz nou la tratament cu medicamente anti-TB de linia I.</li> <li>• Pacienții cu sputa BAAR pozitivă la a II-a sau a III-a lună de tratament.</li> <li>• Recidivele cu tuberculoză.</li> <li>• Pierduți din supraveghere pentru tratamentul anti-TB.</li> <li>• Tratament anterior cu întreruperi repetate.</li> <li>• Tratament anterior cu regim intermitent și/sau inadecvat, scheme incomplete.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contactii cu bolnavii TB DR/MDR.</li> <li>• Persoane HIV-infectate.</li> <li>• Comorbidități care favorizează tranzitul intestinal rapid sau malabsorbția.</li> <li>• Rezidenți din cadrul instituțiilor cu prevalență înaltă la TB DR: al instituțiilor specializate FP, închisori, orfelinate, centre de plasament etc.</li> </ul>
<p><b>Notă.</b> În cazul pacienților cu o probabilitate înaltă a TB MDR este necesară inițierea unui regim de tratament empiric pentru TB MDR.</p>	

**Caseta 37. Clasificarea medicamentelor conform OMS.**

<b>Grupuri &amp; pași</b>	<b>Medicament</b>	<b>Abrevieri</b>
<b>Grupul A:</b> Includeți toate cele trei medicamente	Levofloxacinum	Lfx
	<u>SAU</u> Moxifloxacinum	Mfx
	Bedaquilinum	Bdq
<b>Grupul B:</b> Adăugați unul sau ambele medicamente	Linezolidum	Lzd
	Clofaziminum*	Cfz
	Cycloserinum* <u>SAU</u> Terizidonum*	Cs Trd
<b>Grupul C:</b> Adăugați pentru a completa regimul și când medicamentele din grupele A și B nu pot fi utilizate	Ethambutolum	E
	Delamanidum*	Dlm
	Pyrazinamidum	Z
	Imipenemum + Cilastatinum în	Ipm-Cln

	combinație cu acidum clavulanicum	
	Meropenemum în combinație cu acidum clavulanicum	Mpm
	Amikacinum ( <u>SAU</u> Streptomycinum*) a	Am (S)
	Ethionamidum* <u>SAU</u> Protionamidum*	Eto Pto
	Acidum paraaminosalicilic	PAS
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amikacinum și Streptomycinum* trebuie luate în considerare numai la adolescenții cu vârsta peste 18 ani și numai dacă rezultatele TSM confirmă sensibilitatea și dacă se poate asigura monitorizarea audiometriei de înaltă calitate pentru pierderea auzului. Streptomycinum* trebuie luat în considerare numai dacă Amikacinum nu poate fi utilizat (adică nu este disponibilă sau există rezistență documentată) și dacă rezultatele TSM confirmă sensibilitatea (adică rezistența la Streptomycinum* nu este detectabilă cu LPA-uri moleculare de linia a doua și este necesară TSM fenotipică). Kanamicinum și Capreomicinum nu mai sunt recomandate pentru utilizare în regimurile TB MDR.</li> <li>• Grupul de elaborare a ghidurilor din 2021 a revizuit dovezile (în principal date farmacocinetice și de siguranță) privind utilizarea Bedaquilinum la copiii cu vârsta sub 6 ani și a Delamanidum* la copiii sub 3 ani. Noile recomandări extind indicațiile de vârstă atât pentru Bedaquilinum (ca parte a regimurilor scurte și lungi) cât și a Delamanidum* (ca parte a regimurilor lungi) la copiii de toate vârstele. Aceste noi recomandări fac posibilă construirea de scheme de tratament integral perorale pentru toți copiii cu TB MDR/RR. Medicamentele din grupa C sunt clasificate prin ordinea descrescătoare a preferinței obișnuite pentru utilizare, sub rezerva altor considerente.</li> <li>• Schema de tratament se va întocmi pentru fiecare pacient în cadrul Comitetului de Management al TB DR ținând cont de sensibilitatea MBT la preparatele antituberculoase, gravitatea și extinderea procesului de tuberculoză și de comorbidități.</li> </ul>		

### **Caseta 38. Recomandările OMS privind tratamentul copiilor și adolescenților cu TB MDR/RR:**

#### **Utilizarea Bedaquilinum la copii**

La copiii cu TB MDR/RR cu vârsta sub 6 ani, poate fi utilizat un regim de tratament peroral care conține Bedaquilinum (*recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).

Această recomandare se aplică și completează recomandările actuale ale OMS privind regimurile scurte și lungi care conțin Bedaquilinum:

- Se recomandă un regim scurt peroral, care conține Bedaquilinum, cu o durată de 9-12 luni, la pacienții eligibili cu TB MDR/RR care nu au fost expuși la tratament cu medicamente antituberculoase de linia a doua utilizate în acest regim de mai mult de 1 lună și la care a fost exclusă rezistența la fluorochinolone (*recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- Bedaquilinum trebuie inclusă în regimurile lungi pentru TB MDR pentru pacienții cu vârsta de 18 ani sau mai mult (*recomandare puternică, certitudine moderată în estimările efectului*).
- Bedaquilinum poate fi inclusă și în regimurile lungi pentru TB MDR pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 6-17 ani (*recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului*).

Prin urmare, Bedaquilinum poate fi utilizată la copiii de toate vârstele pentru a trata TB MDR/RR. Bedaquilinum este, în prezent, o componentă a regimului standardizat de scurtă durată și un medicament din grupa A pentru regimuri lungi individualizate.

#### **Utilizarea Delamanidum\* la copii**

La copiii cu TB MDR/RR cu vârsta sub 3 ani, Delamanidum\* poate fi utilizat ca parte a unor regimuri lungi (*recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).

Această recomandare completează recomandarea actuală a OMS privind regimurile lungi care conțin Delamanidum\*:

- Delamanidum\* poate fi inclus în tratamentul pacienților cu TB MDR/RR în vârstă de 3 ani sau mai mult pe regimuri lungi (*recomandare condiționată, certitudine moderată în estimările efectului*).

Prin urmare, Delamanidum\* poate fi utilizat la copiii de toate vârstele pentru a trata TB MDR/RR. Delamanidum\* este în prezent un medicament din grupa C pentru regimuri lungi individualizate .

#### **Regimuri lungi (individualizate) pentru TB MDR/RR**

- La pacienții cu TB MDR/RR cu regimuri lungi, toți cei trei agenți din grupa A și cel puțin un agent din grupa B trebuie să fie incluși pentru a se asigura că tratamentul începe cu cel puțin patru agenți antituberculoși care sunt probabil să fie eficienți și că sunt incluși cel puțin trei agenți pentru restul tratamentului dacă

Bedaquilinum este întrerupt. Dacă sunt utilizați doar unul sau doi agenți din grupa A, trebuie să fie incluși ambii agenți din grupa B. Dacă regimul nu poate fi compus numai cu agenți din Grupele A și B, se adaugă agenți din Grupa C pentru a o completa (*recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului*).

- Kanamicinum și Capreomicinum nu trebuie incluse în tratamentul pacienților cu TB MDR/RR în regimuri lungi (*recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului*).
- Levofloxacinum sau Moxifloxacinum trebuie incluse în tratamentul pacienților cu TB MDR/R în regimuri lungi (*recomandare puternică, certitudine moderată în estimările efectului*).
- Linezolidum trebuie inclus în tratamentul pacienților cu TB MDR/R în regimuri lungi (*recomandare puternică, certitudine moderată în estimările efectului*).
- Clofaziminum\* și Cycloserinum\* sau Terizidonum\* pot fi incluse în tratamentul pacienților cu TB MDR/RR în regimuri lungi (*recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului*).
- Ethambutolum poate fi inclus în tratamentul pacienților cu TB MDR/RR în regimuri lungi (*recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului*).
- Pyrazinamidum poate fi inclusă în tratamentul pacienților cu TB MDR/RR în regimuri lungi (*recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului*).
- Imipenemum + Cilastatinum sau Meropenemum pot fi incluse în tratamentul pacienților cu TB MDR/RR în regimuri lungi <sup>a</sup> (*recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului*).
- Amikacinum poate fi inclusă în tratamentul pacienților cu TB MDR/RR în vârstă de 18 ani sau mai mult, în regimuri lungi, atunci când sensibilitatea a fost demonstrată și pot fi asigurate măsuri adecvate de monitorizare a reacțiilor adverse. Dacă Amikacinum nu este disponibilă, Streptomycinum\* poate înlocui Amikacinum în aceleași condiții (*recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului*).
- Ethionamidum\* sau Protionamidum\* pot fi incluse în tratamentul pacienților cu TB MDR/RR în regimuri lungi numai dacă Bedaquilinum, Linezolidum, Clofaziminum\* sau Delamanidum\* nu sunt utilizate sau dacă nu sunt posibile opțiuni mai bune de a alcătui un regim (*recomandare condiționată împotriva utilizării, foarte certitudine scăzută în estimările efectului*).
- Acidum paraaminosalicilic poate fi inclus în tratamentul pacienților cu TB MDR/RR în regimuri lungi numai dacă Bedaquilinum, Linezolidum, Clofaziminum\* sau Delamanidum\* nu sunt utilizate sau dacă nu sunt posibile opțiuni mai bune de a alcătui un regim (*recomandare condiționată împotriva utilizării, certitudine foarte scăzută în estimările efectului*).

- Acidum clavulanic nu trebuie inclus în tratamentul pacienților cu TB MDR/RR în regimuri lungi<sup>a</sup> (*recomandare puternică împotriva utilizării, certitudine scăzută în estimările efectului*).

Imipenemum + Cilastatinum și Meropenemum se administrează cu acid clavulanic, care este disponibil numai în formulări combinate cu amoxicilină. Amoxicilină-acidul clavulanic nu este considerat un agent antituberculos eficient suplimentar și nu trebuie utilizat fără Imipenemum + Cilastatinum sau Meropenemum.

### **Caseta 39. Regimul scurt, peroral, care conține Bedaquilinum pentru TB MDR/RR la copii**

Regimul standardizat scurt, care conține Bedaquilinum, poate fi utilizat acum la copiii de toate vârstele în condiții programatice. Criteriile de eligibilitate pentru acest regim pentru copiii cu TB MDR/RR confirmată sunt aceleași ca și pentru adolescenți și adulți:

- lipsa rezistenței la fluorochinolone;
- nicio expunere anterioară mai mult de 1 lună la medicamentele de linia a doua utilizate în acest regim (cu excepția cazului în care sensibilitatea la aceste medicamente de linia a doua a fost confirmată);
- fără forme severe de TB extrapulmonară (altele decât limfadenopatia periferică);
- fără TB extinsă (prezența cavităților sau proces bilateral pe radiografia cutiei toracice);
- prezența mutațiilor atât în regiunea promotor inhA, cât și în gena katG, așa cum este determinată de LPA de primă linie (MTBDRplus) la copil sau adolescent sau cazul lor sursă cel mai probabil, deoarece aceasta sugerează că Isoniazidum\* în doze mari și tioamidele nu sunt eficiente.

Copiii cu un diagnostic de rezistență numai la Rifampicinum\*, fără TSM suplimentar (cum ar fi un copil diagnosticat cu Xpert MTB/RIF sau Xpert Ultra testare pe o probă de mase fecale, dar fără TSM suplimentar pe probe respiratorii), pot fi tratați cu regimuri disponibile care conțin Bedaquilinum.

Regimul standardizat scurt, total peroral, care conține Bedaquilinum este rezumat după cum urmează:

#### 4-6 Bdq(6) - Lfx - Cfz - Z - E - Hh - Eto/5 Lfx - Cfz - Z - E

Figura 1. Medicamente antituberculoase și durata tratamentului pentru regimul scurt standardizat, peroral, care conține Bedaquilinum

Month	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Bedaquiline											
High-dose isoniazid											
Ethionamide/ prothionamide											
Levofloxacin											
Clofazimine											
Pyrazinamide											
Ethambutol											

B Portocaliu = curs standardizat de tratament TB MDR/RR.

B Albastru = luni adăugate dacă este încă pozitiv pentru frotiu/cultură după 4 luni de tratament.

Medicamentele utilizate în regimul standardizat care conțin Bedaquilinum complet peroral au făcut parte din regimurile TB MDR/RR de mulți ani, în combinații similare, pentru adulți și copii, cu excepția Bedaquilinum, care a fost recomandată pentru prima dată pentru utilizare la adulți în 2016. și la copiii cu vârsta peste 6 ani în 2019. Dozele de Bedaquilinum la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0-17 ani au fost recent actualizate. Pentru copiii cu vârsta sub 6 ani, aceste recomandări de dozare sunt intermediare, deoarece s-au bazat pe date limitate, iar studiile pediatrice cu Bedaquilinum sunt în desfășurare.

Bedaquilinum se administrează de obicei timp de 6 luni. Acesta poate fi extins pe întreaga durată a regimului peroral de 9 luni, dacă faza intensivă a regimului este extinsă de la 4 la 6 luni, dacă sputa este pozitivă după 4 luni de tratament.

La copiii aflați în regimul standardizat care conține Bedaquilinum integral, care pot produce o probă, dacă frotiul sau cultura sunt negative la 4 luni, tratamentul poate fi schimbat în faza de continuare. Dacă frotiul sau cultura sunt pozitive la 4 luni, faza intensivă trebuie prelungită până când frotiul sau cultura se transformă (durata maximă 6 luni).

Pentru copiii fără confirmare bacteriologică și cei care nu pot produce o probă și care sunt clinic bine, cu ameliorarea simptomelor clinice și creșterea în greutate, tratamentul poate fi schimbat în faza de continuare după 4 luni (Bedaquilinum urmează să fie continuat până la 6 luni).

Copiii care au nevoie de o prelungire a fazei intensive, care rămân pozitivi prin frotiu sau cultură sau care se deteriorează în continuare la 6 luni trebuie să fie trecuți la un regim individualizat. Este important să obțineți probe de monitorizare pentru cultură și TSM înainte de a schimba tratamentul, dar fără a aștepta aceste rezultate. Rezultatele trebuie revizuite și tratamentul trebuie ajustat în continuare, dacă este necesar.

Povara de pastile a acestui regim este relativ mare, mai ales în primele 4-6 luni, ceea ce poate fi o provocare pentru copiii mici, chiar dacă se utilizează forme medicamentoase dispersabile.

**Caseta 40. Regimuri lungi individualizate pentru copiii cu TB MDR/RR, care nu sunt eligibili pentru regimul standardizat peroral care conține Bedaquilinum**

Copiii care nu sunt eligibili pentru regimul standardizat peroral care conține Bedaquilinum includ pe cei fără confirmare bacteriologică (de exemplu, cu un diagnostic clinic); sau fără rezistență exclusă la fluorochinolone (în propriile specimene); sau cu TB extrapulmonară rezistentă la medicamente, alta decât limfadenopatia periferică; sau cu boală pulmonară extinsă; sau cu expunere prealabilă mai mult de 1 lună la medicamentele din regimul scurt.

Acești copii trebuie tratați cu scheme de tratament lungi individualizate. În general, principiile de tratament pentru TB MDR/RR la copii urmează cele recomandate pentru adolescenți și adulți.

Următoarele considerente de tratament se aplică în mod specific copiilor cu TB MDR/RR:

- Regimurile individualizate trebuie să conțină cel puțin patru medicamente la care organismul poate fi sensibil. Majoritatea medicamentelor vor fi utilizate pe durata tratamentului, dar unele pot fi utilizate pentru perioade mai scurte, cum ar fi Bedaquilinum (recomandat timp de 6 luni) sau Linezolidum (utilizat adesea pentru durate mai scurte, din cauza potențialului său de reacții adverse severe). Copiii și adolescenții cu forme extinse de TB MDR/RR pot beneficia de un al cincilea medicament suplimentar cel puțin la începutul tratamentului, durata în funcție de amploarea bolii, răspunsul la tratament, numărul și eficacitatea medicamentelor însoțitoare în regim și potențialul de efecte adverse.
- Medicamentele din grupul A și grupul B trebuie să aibă prioritate în construirea regimului de tratament, precum și Delamanidum\* și alte medicamente din grupa C (medicamentele din grupa C sunt clasificate după raportul relativ dintre beneficii și daune).
- Pentru copiii de toate vârstele, Bedaquilinum este recomandat a fi inclus ca parte a schemelor de tratament individualizate. Datele farmacocinetice și de siguranță, în special la copiii cu vârsta sub 5 ani, sunt limitate. Durata standard recomandată a tratamentului cu Bedaquilinum este de 6 luni. Prolungirea Bedaquilinum peste 6 luni poate fi luată în considerare la unele persoane fără alte opțiuni (de exemplu,

cei cu rezistență la fluorochinolonă sau intoleranță la Linezolidum), în consultare cu un expert pediatru în TB DR și cu o monitorizare strictă. În 2019, un grup de dezvoltare a ghidurilor a evaluat dovezile pentru a determina dacă Bedaquilinum ar putea fi utilizată peste 6 luni. Atunci când este utilizat ca parte a unui regim mai lung la persoanele cu rezistență la fluorochinolonă sau cu opțiuni limitate de tratament, poate fi luată în considerare extinderea Bedaquilinum peste 6-9 luni (utilizare off-label), cu monitorizare strictă în timpul tratamentului și posttratament. Pentru copii, acest lucru ar trebui făcut în consultare cu un expert în tuberculoza pediatrică rezistentă la medicamente.

- Linezolidum este un medicament din grupa A care a fost asociat cu toxicitate hematologică frecventă, în funcție de doză și durata de utilizare. Utilizarea sa pe toată durata tratamentului poate îmbunătăți eficacitatea, dar evenimentele adverse pot limita durata de utilizare la primele câteva luni. Dacă există puține opțiuni disponibile, cum ar fi pentru Meningita tuberculoasă cauzată de o tulpină de TB MDR/RR sau TB MDR/RR cu rezistență suplimentară la fluorochinolone, dar sensibilă la Linezolidum, Linezolidum poate fi continuat pentru perioade mai lungi, cum ar fi 6-9 luni sau mai mult cât permit efectele adverse.
- Pentru copiii de toate vârstele, Delamanidum\* este o opțiune de adăugat la regimurile TB MDR/RR dacă copilul are (suspectat) rezistență la fluorochinolonă sau boală severă care necesită un al cincilea medicament. Durata standard recomandată a tratamentului cu Delamanidum\* este de 6 luni. Datele privind utilizarea sa peste 6 luni nu au fost evaluate de OMS.
- Dacă regimul nu poate fi compus cu suficiente medicamente eficiente din Grupa A sau Grupa B, se poate lua în considerare adăugarea de Ethambutolum și/sau Pyrazinamidum (dacă TSM a copilului sau a cazului sursă confirmă susceptibilitatea). Din cauza dificultăților de interpretare a TSM-ului, Ethambutolum trebuie luat în considerare numai atunci când este probabil să fie eficient. Acidum paraaminosalicilic este un alt medicament din grupa C care poate fi utilizat la copii și adolescenți dacă nu sunt disponibile medicamente noi sau nu se poate construi un regim cu patru sau cinci medicamente.
- Ethionamidum\*/Protionamidum\* trebuie utilizat ca medicament suplimentar numai dacă nu există nicio mutație inhA cunoscută sau suspectată. Ethionamidum\* trebuie rezervat pentru situațiile în care medicamentele mai eficiente (de exemplu Bedaquilinum, Linezolidum, Clofaziminum\*) nu pot fi utilizate.
- La copiii cu rezistență la fluorochinolone sau cu opțiuni limitate de tratament, poate fi luată în considerare extinderea Bedaquilinum peste 6 luni și/sau o combinație de Bedaquilinum cu Delamanidum\*. Datele la adulți arată că combinația de Bedaquilinum și Delamanidum\* nu are ca rezultat o creștere semnificativă a evenimentelor adverse, inclusiv prelungirea intervalului QT. Datele privind utilizarea concomitentă a Bedaquilinum și a Delamanidum\* la copii sunt limitate, dar nu există niciun motiv să ne așteptăm ca acest lucru să nu

fie la fel de sigur la copii. Se recomandă cu monitorizarea atentă a prelungirii intervalului QT atunci când aceste medicamente sunt utilizate împreună.

- Agenții injectabili (Amikacinum, Streptomycinum\*) nu trebuie utilizați la copii din cauza riscului de pierdere permanentă a auzului și a tolerabilității slabe. Pierderea auzului este un efect advers frecvent sever al aminoglicozidelor, cu un impact profund asupra dobândirii limbajului, capacității de a învăța la școală și dezvoltării ulterioare. Amikacinum poate fi inclus în tratamentul TB MDR/RR numai la persoanele cu vârsta de 18 ani și peste, în regimuri lungi, atunci când sensibilitatea a fost demonstrată și pot fi asigurate măsuri adecvate de monitorizare a reacțiilor adverse. Dacă Amikacinum nu este disponibil, Streptomycinum\* poate înlocui Amikacinum în aceleași condiții.
- Durata tratamentului folosind regimuri individualizate la copii depinde de localizarea și severitatea bolii și de gradul de rezistență (în plus față de rezistența la Isoniazidum\* și Rifampicinum\*). Copiii cu TB non-severă pot fi tratați de obicei mai puțin de 18 luni. Copiii cu procese extinse pot necesita durate mai lungi de tratament, în funcție de progresul clinic, localizarea procesului (de exemplu, oase sau SNC), tipul de rezistență și numărul de medicamente care pot fi eficiente.
- Forme medicamentoase prietenoase pentru copii trebuie folosite ori de câte ori este posibil.
- Monitorizarea și gestionarea reacțiilor adverse sunt esențiale.

#### Proces avansat

La copiii și adolescenții cu vârsta sub 15 ani, TB severă este de obicei definită prin prezența cavităților sau a proceselor parenchimotoase pulmonare bilaterale sau a ganglionilor mediastinali bilaterali cu compresie a căilor respiratorii pe radiografia cutiei toracice sau a formelor extrapulmonare de boală, altele decât limfadenopatia periferică.

Apariția MAS, imunosupresie avansată sau bacteriologie TB pozitivă (Xpert MTB/RIF, Ultra, alte mWRD, frotiu, cultură) pot fi de asemenea luate în considerare atunci când se determină numărul de medicamente eficiente necesare sau durata tratamentului.

**Tabelul 21. Posibile regimuri individualizate de tratament pentru TB MDR/RR la copii de toate vârstele și adolescenți, în funcție de rezistența la fluorochinolone și severitatea bolii**

Sensibilitatea la fluorochinolone	Regim <sup>a</sup>	Medicamente adiționale
-----------------------------------	--------------------	------------------------

<b>Sensibil la fluorochinolone</b>	Bdq-Lfx-Lzd-Cfz-(Cs)	Cs, Dlm, PAS, Eto <sup>b,c</sup> (E, Z) <sup>d</sup>
<b>Rezistent la fluorochinolone</b>	Bdq-Lzd-Cfz-Cs- (Dlm) <sup>e</sup>	Dlm <sup>e</sup> , PAS, Eto <sup>b,c</sup> (E, Z) <sup>d</sup>
<b>Rezistent la fluorochinolona și la Bedaquilinum (±Clofaziminum*)</b>	Lzd-Cs-Dlm <sup>e</sup> -E-Z <sup>d</sup>	Mpm/Clav, Eto <sup>b,c</sup> , PAS <sup>c</sup>

Bdq: Bedaquilinum; Cfz: Clofaziminum\*; Cs: Cycloserinum\*; Dlm: Delamanidum\*; E: Ethambutolum; Eto: Ethionamidum\*; FQ: fluorochinolona; Lfx: Levofloxacinum; Lzd: Linezolidum; Mpm/Clav: Meropenemum-clavulanat; PAS: Acidum paraaminosalicilic; Z: Pyrazinamidum.

<sup>a</sup> Medicamentele între paranteze din această coloană sunt sugestii pentru un al 5lea medicament atunci când există o boală severă.

<sup>b</sup> Utilizați Ethionamidum\* numai dacă copilul sau cazul sursă nu prezintă o mutație inhA cunoscută sau suspectată.

<sup>c</sup> Acidum paraaminosalicilic și Ethionamidum\* au demonstrat eficacitate numai în regimurile fără Bedaquilinum, Linezolidum, Clofaziminum\* sau Delamanidum\* și sunt propuse numai atunci când alte opțiuni pentru alcătuirea unui regim nu sunt posibile.

<sup>d</sup> Ethambutolum și Pyrazinamidum trebuie luate în considerare dacă există dovezi de sensibilitate și nu poate fi creat un regim cu suficiente medicamente.

<sup>e</sup> Când se administrează concomitent Delamanidum\* și Cycloserinum\*, este importantă monitorizarea efectelor secundare neuropsihiatrice.

### **Caseta 41. Regimuri BPaLM (Bedaquilinum, Pretomanid, Linezolidum și Moxifloxacinum)/BPaL (Bedaquilinum, Pretomanid și Linezolidum) la adolescenții de la 14 ani**

#### **Regimul BPaLM:**

Opțiunea de tratament preferată pentru adolescenții de la 14 ani care suferă de TB MDR/RR este regimul de tratament **BPaLM: Bedaquilinum, Pretomanid, Linezolidum și Moxifloxacinum.**

Criteriile de eligibilitate pentru tratamentul cu regimul BPaLM:

- Excluderea rezistenței (suspecție) la fluorochinolone;
- Persoanele cu TB pulmonară confirmată sau toate formele de TB extrapulmonară cu excepția TB care implică SNC, TB osteoarticulară sau diseminată (miliară);
- Indiferent de statutul HIV;
- Tratament anterior mai puțin de 1 lună cu Bedaquilinum, Linezolidum, Pretomanid sau Delamanidum\*;
- Dacă pacienții au primit aceste medicamente mai mult de o lună, acești pacienți pot încă primi aceste regimuri, dacă rezistența la aceste medicamentele a fost exclusă;
- Nu este recomandat femeilor însărcinate și care alăptează din cauza limitării dovezilor privind siguranța pretomanilor

#### **Regimul BPaL:**

În caz de TB pre-XDR: TB MDR/RR + rezistență la orice fluorochinolonă, se va utiliza regimul **BPaL: Bedaquilinum, Pretomanid, Linezolidum**.

Regimul de Bedaquilinum, Pretomanid și Linezolidum (BPaL) este compus din 6-9 luni de Bedaquilinum, Pretomanid și Linezolidum. Poate fi utilizat la adolescenții de la 14 ani și mai mare, care fie nu au avut anterior expunere la Bedaquilinum și Linezolidum sau au fost expuse timp de cel mult 2 săptămâni.

**Criteriile de eligibilitate pentru tratamentul cu regimul BPaL sunt toate următoarele:**

- TB pulmonară confirmată bacteriologic și rezistență confirmată de laborator la Rifampicinum\* și fluorochinolone cu sau fără rezistență la agenți injectabili;
- vârsta de cel puțin 14 ani la momentul înscrierii;
- greutate 35 kg sau peste;
- pentru fete adolescente, lipsa sarcinii sau alăptării și dorința de a utiliza contracepție eficientă;
- nu se cunoaște alergie la niciun medicament component BPaL;
- nu există dovezi în rezultatele TSM de rezistență la oricare dintre medicamentele componente sau nicio expunere anterioară la oricare dintre medicamentele componente timp de 2 săptămâni sau mai mult;
- fără TB extrapulmonară, inclusiv meningită TB, TB SNC sau osteomielite TB.

**Dozarea Bdq:**

- 400 mg o dată pe zi timp de 2 săptămâni, apoi 200 mg de trei ori pe săptămână SAU
- 200 mg pe zi timp de 8 săptămâni, urmate de 100 mg pe zi (trial ZeNix);
- modalitate alternativă de dozare a Bdq care permite dozarea zilnică a tuturor medicamente pe tot parcursul regimului.

**Dozarea Lzd:**

- 600 mg o dată pe zi.
- De preferat pe toată durata, cel puțin primele 9 săptămâni.
- Reducerea dozei Lzd la 300 mg (după 9 săptămâni) în caz de toxicitate, cu posibilă întrerupere a medicamentului timp de 1-2 săptămâni înainte de reducerea dozei.
- Suspendare permanentă din cauza reacțiilor adverse grave.

**Durata tratamentului:**

- BPaLM - standardizarea duratei tratamentului la 6 luni (26 săptămâni).
- BPaL – de la 6 până la 9 luni (39 săptămâni).

Notă: se aplică prelungirea la 9 luni dacă cultura sputei este pozitivă la lunile 4 – 6 de tratament.

**Este necesar:**

- Toate medicamentele să fie utilizate pe toată durata tratamentului.
- Evitarea omiterii dozelor a tuturor celor trei sau patru medicamente din regim.

- La omiterea dozelor, orice întrerupere de >7 zile trebuie compensată prin prelungirea duratei tratamentului (cu numărul de doze omise).

#### **Modificări posibile:**

- Dacă numai Mfx este întreruptă, regimul continuă ca BPaL.
- Doza de doza Lzd poate fi redusă la 300 mg din cauza reacțiilor adverse după 9 săptămâni de tratament.
- Dacă Lzd trebuie întreruptă în ultimele 8 săptămâni ale regimului, regimul este considerat ca finalizat.
- Prelungirea duratei de la 6 luni la 9 luni pentru BPaL - dacă cultură pozitivă între 4-6 luni (BPaLM: standardizat 6 luni, fără prelungire).

#### **Nu se permite:**

- Înlocuirea oricărui medicament în regimul de tratament (înlocuirea Mfx cu Lfx).
- Modificarea dozei pentru Bedaquilinum, Moxifloxacinum și Pretomanid nu se permite.
- Modificarea dozei pentru Lzd trebuie evitată în primele 9 săptămâni.

#### **Întreruperea regimului de tratament:**

- Eșec terapeutic.
- Imposibilitatea de a utiliza Linezolidum timp suficient din cauza reacțiilor adverse.
- Sarcina care apare în timpul tratamentului.

#### **Întregul regim BPaLM/BPaL trebuie întrerupt dacă:**

- Bdq sau Pa este oprit permanent.
- Lzd este întrerupt definitiv în primele 9 săptămâni de tratament.

#### **Se va trece la un regim lung de tratament antituberculos atunci când:**

- întrerupere consecutivă a tratamentului cu toate medicamentele regimului mai mult de 2 săptămâni; sau
- mai mult de 4 săptămâni cumulate de întrerupere neconsecutivă a tratamentului cu toate medicamentele din regim.

#### **Caseta 42. Implementarea studiului „Evaluarea eficacității și siguranței regimurilor scurte de tratament modificate (mSTR) a TB RR numai prin medicamente per orale în Republica Moldova”**

La inițiativa OMS a fost inițiat studiului operațional regional „Evaluarea eficacității și siguranței regimurilor scurte de tratament modificate (mSTR) a TB RR numai prin medicamente per orale”. În acest SO participă mai multe țări, inclusiv și Republica Moldova. Din 15 septembrie 2020 studiul operațional este implementat în Republica Moldova „Evaluarea eficacității și siguranței regimurilor scurte de tratament modificate (mSTR) a TB RR numai prin medicamente per orale în Republica Moldova”. Rezultatele preliminare ale SO confirmă înaltă eficiență și siguranță al acestui regim, inclusiv la copii, adulți, gravide.

Regimurile de tratament din cadrul SO, se vor utiliza în continuare la copii mai mici de 14 ani și gravide în condiții de cercetare operațională în conformitate cu standardele OMS, care includ cercetările supuse aprobării etice, îngrijire și sprijin centrate pe pacient, criterii de eligibilitate predefinite, consimțământ informat de pacient, implementare conform principiilor bune practici clinice, monitorizare și management activ al siguranței medicamentelor, monitorizarea tratamentului, evaluarea rezultatelor și colectarea de date standardizată cuprinzătoare.

**Regimul de tratament pentru pacienți adulți și copii mai mari de 6 ani:**

- Lfx–Bdq–Lzd–Cfz–Cs (39 săptămâni)
- Lfx–Bdq–Lzd–Cfz–Dlm (39 săptămâni)

**Pentru copii sub 6 ani:**

- Lfx–Dlm–Lzd–Cfz (39 săptămâni)

**Criteriile de eligibilitate:**

- Tuberculoza MDR/RR confirmată bacteriologic.
- Excluderea rezistenței (suspecție) la fluorochinolone.
- Persoanele cu TB pulmonară confirmată sau toate formele de TB extrapulmonară cu excepția TB care implică SNC, TB osteoarticulară sau diseminată (miliară).
- Indiferent de statutul HIV.
- Tratament anterior cu preparatele din schema mai puțin de 1 lună.
- Copiii cu tuberculoză rezistentă la rifampicină diagnosticată clinic pe baza istoricului unui contact strâns cu un caz de tuberculoză rezistentă la rifampicină (fără dovezi de rezistență sau sensibilitate la medicamente în mSTR).

Durata tratamentului: 9 luni (39 săptămâni) de tratament

Monitorizare posttratament: 12 luni.

**Caseta 43. Considerații speciale: Meningita TB**

Recomandările privind regimurile lungi de tratament TB MDR/RR pentru adulți se aplică și copiilor și adolescenților cu forme severe de TB MDR/RR extrapulmonare, deoarece aceștia nu sunt eligibili pentru regimul scurt, total peroral, care conține Bedaquilinum. În plus față de principiile descrise mai sus, tratamentul meningitei TB MDR/RR trebuie să fie ghidat de capacitatea medicamentelor de a traversa bariera hemato-encefalică și de concentrațiile rezultate din LCR, acolo unde acest lucru este cunoscut.

**Caseta 44. Considerații speciale: Co-infecția TB/HIV**

Abordarea de proiectare a schemelor de tratament TB MDR/RR este în mare parte aceeași pentru toți copiii și adolescenții, indiferent de statutul HIV, deși potențialele interacțiuni medicamentoase trebuie evitate prin selecția atentă a medicamentelor antituberculoase în regim.

Cea mai importantă interacțiune medicamentoasă semnificativă clinic cu TARV care trebuie luată în considerare este pentru Bedaquilinum. Regimurile TARV, inclusiv inhibitori de integrază, cum ar fi DTG, sunt cea mai bună opțiune pentru copiii care trăiesc cu HIV care primesc Bedaquilinum, deoarece nu sunt de așteptat interacțiuni

medicamentoase semnificative clinic. Regimurile de TARV care conțin EFV trebuie evitate la copii și adolescenți în timp ce sunt tratați cu Bedaquilinum, deoarece EFV scade substanțial concentrațiile de Bedaquilinum. Alte opțiuni pentru copiii care trăiesc cu HIV sub tratament antiretroviral care primesc Bedaquilinum sunt:

- LPV/r - tratamentul concomitent cu LPV/r poate duce la expuneri crescute la Bedaquilinum, dar experiența nu a arătat că aceasta ar duce la o creștere a efectelor adverse, așa că acest lucru poate fi luat în considerare cu o monitorizare atentă.
- NVP - eficacitatea redusă a regimurilor care conțin NVP înseamnă că aceasta nu este o alegere ideală atunci când sunt disponibile alte opțiuni și, așa cum sa indicat mai sus, înlocuirea cu EFV nu este o opțiune.
- Regimul cu inhibitori triplu nucleozidic al revers-transcriptazei (NRTI) - acest lucru nu este recomandat de rutină dacă există alte opțiuni, mai ales dacă încărcătura virală este mare, deoarece acest regim are potențial redus.

### C.2.5.3.3. Monitorizarea tratamentului TB MDR/XDR.

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

**Tabelul 22. Monitorizarea tratamentului TB MDR/XDR.**

Monitorizarea	Frecvența recomandată
Monitorizarea clinică	<p><b>În timpul fazei intensive – ZILNIC</b>, 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).</p> <p><b>După ce pacientul este stabilizat</b> - de 2 ori pe lună sau lunar.</p> <p><b>În timpul fazei de continuare – lunar și la necesitate</b>, în caz de indicații medicale.</p>
Aderența la tratament și toleranța	<p>Se va aprecia zilnic de către personalul care asigură DOT/VST sau de către medic, după caz.</p> <p>Personalul care asigură zilnic tratamentul direct observat (DOT/VST), semnalează medicului MF și/sau FP despre orice probleme medicale apărute la pacient între consulturi.</p>
Monitorizarea microbiologică	<p>Se va efectua lunar, pe toată perioada tratamentului:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Examenul sputei prin microscopie (<b>2 probe</b>)</li> <li>• Examenul sputei prin <b>GeneXpert MTB/XDR – 1 test</b></li> <li>• Examenul prin cultură la microscopia <b>negativă</b>, se va efectua examenul prin cultură pe medii solide (<b>metoda LJ- 2 teste</b>).</li> <li>• Examenul prin cultură la microscopia pozitivă, se va efectua examenul prin cultură pe medii lichide (<b>metoda BACTEC MGIT- 2 teste</b>).</li> <li>• TSM pentru medicamentele anti-TB de linia II și preparatele noi se va efectua din fiecare cultură pozitivă.</li> <li>• Dacă pacientul este cu scheme scurte de tratament se vor testa preparatele noi și FQ-nele.</li> <li>• Restul preparatelor de linia 2, se vor testa doar la indicație, pentru supravegherea rezistenței medicamentoase la nivel național.</li> </ul>

<b>Examen paraclinice</b>	Vezi tabelul 20
<b>Evaluarea masei corporale</b>	La inițierea tratamentului, apoi lunar (sau la fiecare vizită la medic sau la necesitate, după caz).
<b>Evaluarea înălțimii</b>	La inițierea tratamentului (pentru aprecierea IMC).
<b>Monitorizarea radiologică</b>	La inițierea tratamentului. La fiecare 3 luni pe toată durata tratamentului.
<b>Monitorizarea și înregistrarea reacțiilor adverse</b>	Instruirea pacienților și a personalului medical pentru recunoașterea simptomelor reacțiilor adverse și comunicării medicului MF și/sau FP despre apariția acestora.

**Tabelul 23. Monitorizarea tratamentului TB MDR/XDR prin examen paraclinic.**

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

**Notă:**

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

<sup>2</sup>În caz de administrare a Ethambutolum

<sup>3</sup>În cazul proceselor pulmonare

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

<sup>5</sup>Dacă primește Ethionamidum\*, Protionamidum\* sau PAS

<sup>6</sup>Dacă primește Linezolidum sau este infectat cu HIV

<sup>7</sup>Pentru copiii care primesc tratament cu Bedaquilinum, Clofaziminum\*, Moxifloxacinum sau Delamanidum\*

<sup>8</sup>Pentru pacienții care primesc TARV, în funcție de regim

### Monitorizare electrocardiogramă

- Pacienții cărora li se administrează orice combinație de medicamente care pot prelungi intervalul QT (Clofaziminum\*, Bedaquilinum și Delamanidum\* sau fluorochinolone) trebuie să fie monitorizate periodic prin electrocardiogramă (ECG). Având în vedere compoziția regimurilor recomandate în prezent, majoritatea persoanelor tratate pentru TB MDR/RR vor primi unul sau mai multe dintre aceste medicamente și vor avea nevoie de monitorizare ECG. De asemenea, se știe că fluorochinolonele prelungesc intervalul QT. Efectul Levofloxacinum este relativ minim și, prin urmare, monitorizarea ECG nu este critică pentru Levofloxacinum. Cu toate acestea, Moxifloxacinum are un efect mai mare de prelungire a intervalului QT și trebuie luată în considerare monitorizarea ECG atunci când este administrată împreună cu alte medicamente care prelungesc intervalul QT.
- În mod ideal, ECG trebuie efectuată la momentul inițial, 2 săptămâni și 4 săptămâni, apoi la fiecare 4 săptămâni în timpul tratamentului și, suplimentar, conform indicațiilor clinice. Riscul unui interval QT sever crescut (QTcF > 500 ms) nu pare a fi mare la copii sau adolescenți. Deoarece unele dintre aceste medicamente au timpi de înjumătățire lung, pot dura săptămâni înainte ca efectul maxim asupra intervalului QT să fie observat.
- Calculul intervalului QT corectat la copii trebuie să urmeze, în general, aceleași proceduri ca și pentru adulți. Formula lui Bazett poate supracorecta la frecvențe cardiace mari care sunt normale la copiii mici (rezultând un interval QTc fals ridicat), astfel încât formula lui Fridericia (QTcF) este preferată la copii. Utilizarea senzorilor/electrozilor toracice pediatrie la copiii mici cu cutie toracică foarte mică poate îmbunătăți precizia.
- Managementul prelungirii QTcF la copii trebuie să urmeze aceiași pași ca și la adulți, cu evaluarea simptomelor, repetarea ECG, evaluarea și înlocuirea electroliților, dacă este cazul, evaluarea nutrițională, verificarea funcțiilor tiroidiene (Ethionamidum\* și Acidum paraaminosalicilic) și revizuirea altor medicamente și posibile afecțiuni clinice. QTcF peste 450 ms este considerat prelungit. QTcF de 500 ms sau peste crește riscul unei aritmii potențiale care pune viața în pericol și trebuie să se acorde o atenție deosebită renunțării la medicamentele care pot prelungi intervalul QT până când intervalul QT s-a îmbunătățit sau retragerea medicamentului vinovat, după cum este necesar.

### Hemoleucograma completă

- Mielotoxicitatea (anemie, trombocitopenie sau neutropenie) este observată frecvent la persoanele tratate cu Linezolidum. Este dependentă de doză și durată, ceea ce înseamnă că riscul crește cu expuneri mai mari și cu durate mai lungi de tratament. Efectul poate fi sever și poate progresa rapid. Într-un mic studiu prospectiv al copiilor cu TB MDR/RR, 10 din 17 tratați cu Linezolidum au dezvoltat anemie (59%), inclusiv 3 cu evenimente de gradul 3 și 2 cu evenimente de gradul 4.

- Înainte de inițierea tratamentului trebuie efectuată o hemoleucogramă completă cu diferențiere, apoi la fiecare 2 săptămâni în primele 2 luni și apoi la fiecare 4 săptămâni în timpul tratamentului cu Linezolidum. Această abordare ajută la identificarea evenimentelor adverse într-un stadiu incipient. Deoarece citopenia poate progresa rapid, o hemogramă completă trebuie repetată săptămânal dacă există o scădere semnificativă (de exemplu, unul sau mai multe grade) a hemoglobinei, trombocitelor sau neutrofilelor. Dacă citopenia se agravează, poate fi necesar întreruperea temporară a tratamentului cu Linezolidum, inclusiv pentru a evalua alte cauze. Anemia, trombocitopenia și neutropenia sunt de obicei reversibile la întreruperea tratamentului cu Linezolidum. Poate fi necesară oprirea definitivă a Linezolidum, mai ales dacă copilul a avut citopenie severă, dar poate fi reintrodus la o doză mai mică dacă este un medicament cheie în regim.
- Monitorizarea altor toxicități asociate cu Linezolidum este de asemenea importantă, inclusiv neuropatia periferică și nevrita optică. Testarea reflexelor la momentul inițial sau efectuarea regulată de testare prin înțepăturile poate fi efectuată pentru a monitoriza toxicitatea. Se poate testa acuitatea vizuală la copii la momentul inițial și pe tot parcursul tratamentului folosind diagrame cu simboluri sau „tubling Es”. Pentru sugari și copii mici, poate fi utilizată urmărirea vizuală a obiectelor, cum ar fi un deget sau o jucărie mică.

#### **Testarea funcției tiroidiene**

- Hipotiroidismul este un efect advers frecvent al Ethionamidum\*, Protionamidum\* și Acidum paraaminosalicilic. Riscul este mai mare atunci când acidul Acidum paraaminosalicilic este combinat cu Ethionamidum\* sau Protionamidum\*.
- Semnele și simptomele hipotiroidismului sunt nespecifice și pot fi dificil de evaluat la copiii mici. Hipotiroidismul poate avea un impact negativ asupra neurodezvoltării la copiii mici.
- Este important să se efectueze o monitorizare de laborator regulată (la fiecare 2 luni) a funcției tiroidiene la toți copiii care primesc oricare dintre aceste medicamente până când acestea au fost întrerupte și să se suplimenteze cu Levothyroxinum dacă există dovezi clinice sau de laborator de hipotiroidism.

#### **Evaluarea hepatotoxicității**

- Copiii trebuie să aibă ALT cu sau fără AST și nivelurile de bilirubină măsurate la momentul inițial.
- Abordarea monitorizării hepatotoxicității este de a repeta cel puțin ALT la fiecare 4 săptămâni (lunar) în primele 6 luni, după aceea la fiecare 8 săptămâni și, în plus, conform indicațiilor clinice.
- Indicațiile clinice pentru testarea funcției hepatice (cel puțin ALT) sunt vomela de debut (începând după stabilizarea pacientului la tratament, chiar dacă doar câteva episoade), durerea sau sensibilitatea abdominală și icterul.
- Dacă pacientul are icter sau are niveluri crescute de bilirubină și ALT crescute, sau există simptome clinice cu ALT mai mare de trei ori decât nivelul normal, sau pacientul este asimptomatic cu ALT de cinci ori mai mare decât nivelul normal, toate medicamentele hepatotoxice trebuie întrerupte imediat. Alte posibile cauze ale hepatitei (de exemplu, hepatita A, B sau C) trebuie excluse. Normalizarea enzimelor hepatice trebuie așteptată. Dacă este indicat clinic, medicamentele hepatotoxice pentru TB pot fi reintroduse cu atenție unul câte unul. Dacă regimul nu eșuează, pot fi luate în considerare medicamente alternative pentru TB pentru a înlocui medicamentele hepatotoxice.

### **C.2.5.4. TB în timpul sarcinii și managementul nou-născutului de la mamă cu tuberculoză.**

#### **Caseta 45. 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 TB, BCG\* nu trebuie administrat la nou-născuții expuși la TB; principalul motiv pentru aceasta este faptul că BCG\* va interfera cu interpretarea testului cutanat la Tuberculinum\* (TCT) 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 pulmonară confirmată bacteriologic trebuie să primească tratament preventiv odată ce boala TB a fost exclusă.
- Vaccinarea BCG trebuie amânată până la finalizarea TPT.
- 3HR folosind HR 50/75 mg CDF pentru copii este o opțiune bună pentru sugarii care nu au fost expuși la HIV, dar se recomandă consultarea unui specialist neonatal.
- Dacă copilul a fost expus la HIV (de exemplu, mama trăiește cu HIV) și este pe NVP, tratamentul preventiv cu Isoniazidum\* trebuie început (TPT cu Rifampicinum\* nu poate fi administrat împreună cu profilaxia NVP, deoarece acestea scad nivelurile NVP, ceea ce poate duce la creșterea transmiterii verticale a HIV).
- Sugarii tratați cu TPT trebuie să primească piridoxină 5-10 mg/zi.
- Aceștia trebuie urmăriți și monitorizați în mod regulat pentru apariția simptomelor și semnelor care sugerează tuberculoza.
- Dacă sugarul rămâne asimptomatic după terminarea TPT, trebuie efectuată testarea infecției TB (TCT sau IGRA). Dacă TST sau IGRA este negativ, iar sugarul este HIV negativ, vaccinarea BCG trebuie furnizată folosind o doză normală pentru sugari, la 2 săptămâni după terminarea întregului curs de TPT.
- 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 TPT 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/RR 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.

#### C.2.5.5. Modele de îngrijire pentru copii și adolescenți afectați de tuberculoză

Utilizarea diverselor tehnici, prin abordarea centrată pe pacient, axate pe îmbunătățirea compliancei și aderenței la tratamentul antituberculos, influențează direct creșterea ratei de succes. •

**Caseta 46. Recomandările OMS privind modelele de îngrijire pentru copii și adolescenți afectați de tuberculoză:**

- În mediile cu povara înaltă a TB, serviciile descentralizate de TB pot fi utilizate la copiii și adolescenții cu semne și simptome de TB și/sau cei expuși la TB (*recomandare condiționată, dovezi cu certitudine foarte scăzută*).
- Serviciile integrate centrate pe familie, pe lângă serviciile standard de TB pot fi utilizate la copiii și adolescenții cu semne și simptome de TB și/sau cei expuși la TB (*recomandare condiționată; dovezi cu certitudine foarte scăzută*).

**Notă:**

- ✓ Aceste recomandări sunt aplicabile copiilor și adolescenților cu semne și simptome de TB în ceea ce privește impactul asupra depistării cazurilor. Ele se aplică, de asemenea, copiilor și adolescenților care sunt expuși la TB (contact TB) care sunt eligibili pentru tratamentul preventiv TB (TPT), în ceea ce privește impactul asupra furnizării TPT. Copiii și adolescenții cu semne și simptome care au nevoie de evaluare pentru boala TB pot avea, de asemenea, un istoric de expunere la TB (contact TB). Copiii și adolescenții care sunt contacte TB și care nu prezintă semne și simptome trebuie evaluați pentru eligibilitatea TPT.
- ✓ Recomandarea privind serviciile descentralizate se referă la îmbunătățirea serviciilor TB pentru copii și adolescenți la nivelurile periferice ale sistemului de sănătate și mai aproape de comunitate, nu la înlocuirea serviciilor specializate de TB pediatrică la nivelurile superioare ale sistemului de sănătate.
- ✓ Descentralizarea trebuie să fie prioritară pentru locurile și populațiile cu acces redus la serviciile existente și/sau în zonele cu prevalență ridicată a TB.
- ✓ Abordările integrate centrate pe familie sunt recomandate ca o opțiune suplimentară la serviciile standard de tuberculoză, de exemplu, alături de serviciile specializate care pot avea un nivel limitat de integrare cu alte programe sau legături cu serviciile generale de sănătate.
- ✓ Îngrijirea centrată pe familie este un principiu transversal al îngrijirii copiilor la toate nivelurile sistemului de sănătate.
- Educația și consilierea în domeniul sănătății privind boala și aderența la tratament trebuie furnizate pacienților care urmează tratament TB (*recomandare puternică, certitudine moderată a dovezilor*).
- Un pachet de intervenții pentru aderență la tratament poate fi oferit pacienților care urmează tratament TB, împreună cu selectarea unei opțiuni adecvate de administrare a tratamentului (*recomandare condiționată, certitudine scăzută a dovezilor*).
- Una sau mai multe dintre următoarele intervenții de aderență la tratament (complementare și care nu se exclud reciproc) pot fi oferite pacienților care primesc tratament TB sau furnizorilor de servicii medicale:
  - ✓ urmărirea (tragers) sau monitorizarea digitală a medicamentelor (*recomandare condiționată, certitudine foarte mică a dovezilor*);
  - ✓ suport material pentru pacient (*recomandare condiționată, certitudine moderată a dovezilor*);
  - ✓ suport psihologic pentru pacient (*recomandare condiționată, certitudine scăzută a dovezilor*);
  - ✓ educația personalului (*recomandare condiționată, certitudine scăzută a dovezilor*).
- Pacienții care urmează tratamentul de tuberculoză pot beneficia de următoarele opțiuni de tratament:

- ✓ se recomandă tratamentul direct observat (DOT) în comunitate sau la domiciliu în raport cu DOT în instituțiile medicale sau cu tratament nesupravegheat (*recomandare condiționată, certitudine moderată a dovezilor*);
- ✓ DOT administrat de furnizori instruiți sau de asistenți medicali este recomandat în raport cu DOT administrat de membrii familiei sau tratament nesupravegheat (*recomandare condiționată, certitudine foarte mică a dovezilor*);
- ✓ tratamentul video observat (VOT) poate înlocui DOT atunci când tehnologia de comunicare video este disponibilă și poate fi organizată și operată în mod corespunzător de furnizorii de servicii medicale și de pacienți (*recomandare condiționată, certitudine foarte mică a dovezilor*).
- Pacienții cu TB MDR trebuie tratați utilizând în principal îngrijiri ambulatorii, mai degrabă decât modele de îngrijiri bazate pe spitalizare (*recomandare condiționată, dovezi de calitate foarte scăzută*).
- Un model descentralizat de îngrijire este recomandat față de un model centralizat pentru pacienții cu TB MDR aflați în tratament (*recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în dovezi*).

#### **Intervențiile de aderență la tratament:**

- **Educația pacientului:** educație în domeniul sănătății și consiliere;
- **Educația personalului:** educație, memento sau grafic, instrument educațional și ajutor pentru desktop pentru luarea deciziilor și memento;
- **Suport material:** suport alimentar sau financiar, cum ar fi mese, coșuri de mâncare, suplimente alimentare, tichete alimentare, subvenții pentru transport, indemnizație de locuit, stimulente pentru locuințe sau bonus financiar. Acest suport abordează costurile indirecte suportate de pacienți sau de însoțitorii lor în accesarea serviciilor de sănătate și, eventual, încearcă să diminueze consecințele pierderii de venituri legate de boală.
- **Suport psihologic** - consilierea pacientului și/sau suport în grupuri de la egal la egal.
- **Tracer:** comunicarea cu pacientul, inclusiv vizita la domiciliu sau comunicare prin telefon mobil, precum SMS sau apel telefonic (vocal).
- **Monitor digital de medicamente:** un monitor digital de medicație este un dispozitiv care poate măsura timpul dintre deschiderile cutiei pentru pastile. Monitorul de medicamente poate oferi memento-uri audio sau poate trimite un SMS pentru a reaminti pacientului să ia medicamente, împreună cu înregistrarea la deschiderea cutiei de pastile.

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

**Caseta . Aderența la tratamentul antituberculos.**

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

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

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

**Caseta 47. Educația pacientului cu TB și a familiei sale.**

- Este un mijloc important de a îmbunătăți colaborarea pacientului la administrarea medicamentelor, de a facilita cunoașterea bolii și creșterea complianței la tratament.
- Este importantă înțelegerea de către bolnav și membrii familiei sale a particularităților maladiei, a factorilor de risc favorizanți în apariția și progresarea ei, înțelegerea importanței aportului propriu și al personalului medical la optimizarea rezultatelor tratamentului efectuat, necesității administrării corecte și sistematice a MTS, pentru combaterea rapidă și eficientă a maladiei.
- Programul educațional trebuie să fie individual, maximal adaptat la fiecare bolnav în parte, interactiv, practic, realizabil, accesibil și axat pe ameliorarea calității vieții bolnavului și familiei sale.
- Componentele programului educațional: renunțarea la fumat, informarea pacientului și a familiei despre natura și cauzele TB, despre evoluția bolii cu și fără tratament, despre beneficiile tratamentului și despre posibilele efecte adverse ale medicamentelor, despre importanța administrării sistematice a tratamentului. Pacientul trebuie ajutat să înțeleagă că tratamentul efectuat corect și la timp, alimentația calitativă, evitarea nocivităților și a lucrului fizic greu este o garanție a vindecării sau minimizării progresării, complicării maladiei.
- Programele educaționale pot varia de la fișe informaționale, până la ședințe și seminare educaționale, prin oferirea informației despre TB și familiarizarea cu deprinderile practice.
- Procesul educativ este mai efektiv când se realizează în grupuri mici.
- Este important să se implice școlile locale, inclusiv educarea profesorilor și a alt personal despre TB și furnizarea de informații exacte despre infecțiozitate, nevoile copiilor și adolescenților cu TB sau co-infecție TB/HIV, necesitatea vizitelor frecvente la clinici și importanța administrării medicamentelor în mod regulat. Acest lucru poate ajuta la reducerea stigmatizării în școli și la minimizarea timpului în afara educației.
- Organizațiile bazate pe credință și alte grupuri comunitare pot fi, de asemenea, implicate în sprijinirea copiilor și adolescenților cu TB și a familiilor acestora.
- Programele educaționale pot fi derulate în cadrul Centrelor Comunitare, Centrelor de Tineret, Centrelor de Sănătate Mintală, spațiile ONG etc, cu implicarea organizațiilor neguvernamentale.

#### **Caseta 48. Suportul social și motivațional.**

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

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

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

#### **Caseta 49. Planificarea și managementul suportului pentru pacientul TB.**

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

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

#### **Caseta 50. Lista documentației medicale standardizate**

TB01 – Fișa de tratament a bolnavului de tuberculoză.

TB03 – Registru pentru înregistrarea cazurilor de tuberculoză.

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

TB04 – Registru de evidență a examenelor bacteriologice de laborator.

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

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

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

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

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

Registre de evidență a medicamentelor antituberculoase.

#### **Caseta 51. Completarea documentației medicale.**

##### **Fișa de tratament a bolnavului de tuberculoză (TB01).**

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

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

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

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

Se vor înregistra toate cazurile notificate.

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

Se vor înregistra rezultatele de evaluare a tratamentului.

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

Se va completa de către medicul ftiziopneumolog (din ambulatoriu sau din staționar). Formularul conține 3 părți: partea A, partea B, partea C.

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

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

tratamentului; pentru cazurile de retratament: la 3/4 luni, 5 luni, 8 luni/finele tratamentului).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Se vor completa de către medicul ftiziopneumolog.

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

- ✓ Se va completa în paralel cu „Fișa-comunicare despre reacțiile adverse /sau lipsa eficacității medicamentelor și a altor produse farmaceutice” (formular AMDM).

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

<b>Instituțiile de AMP</b>	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- medic de familie;</li> <li>- laborant;</li> <li>- asistentele medicului de familie;</li> <li>- consilier CTV.</li> </ul>
	<p><b>Aparataj, utilaj:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- tonometru;</li> <li>- fonendoscop;</li> <li>- microscop optic;</li> <li>- laborator clinic standard pentru determinarea: hemoleucogramei, sumarului urinei.</li> </ul>
	<p><b>Medicamente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Atituberculoase: preparate de linia I-a și a II-a, conform categoriei bolnavilor: Isoniazidum*, Rifampicinum*, Ethambutolum, Pyrazinamidum, Levofloxacinum, Moxifloxacinum, Bedaquilinum, Linezolidum, Clofaziminum*, Cycloserinum*, Delamanidum*, Imipenemum + Cilastatinum, Meropenemum, Amikacinum, Ethionamidum*, Protionamidum*, Acidum paraaminosalicilic</li> <li>- Tuberculinum PPD*;</li> <li>- Vaccin BCG*.</li> </ul>

### 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 BCG*	Ponderea nou-născuților vaccinați BCG*, către vârsta de 12 luni	Numărul nou-născuților vaccinați BCG*, până la vârsta de 12 luni pe parcursul anului de raportare x 100%	Numărul total de nou-născuți vaccinați BCG* din lista medicului de familie, pe parcursul anului de raportare
2.	Depistarea timpurie a cazurilor cu tuberculoză la copii	Rata de notificare a tuberculozei la 100 000 de populație (la copii)	Numărul total de copii cu tuberculoză cazuri noi și recidive notificate	Numărul populației / 100 000
3.	Asigurarea examinării prin screening sistematic pentru tuberculoza activă a cel puțin 90% din contacți către finele anului 2025 prin asigurarea accesului universal la screening sistematic al copiilor contacți	Rata de acoperire a copiilor contacți cu screening sistematic pentru tuberculoză activă (%)	Numărul copiilor contacți cu pacienții cu tuberculoză identificați în anul de raportare, care au fost examinați pentru tuberculoză	Numărul copiilor contacți cu pacienții cu tuberculoză activă identificați în anul de raportare
4.	Prevenirea dezvoltării și reducerea cazurilor de TB MDR	Rata de succes a tratamentului în rândul tuturor pacienților (copii) cu tuberculoză sensibilă cazuri noi și recidive (%)	Numărul de cazuri noi și recidive de tuberculoză (la copii) înregistrate în perioada specificată și tratate cu succes	Numărul total de pacienți cu tuberculoză (cazuri noi și recidive) notificați la copii în aceeași perioadă
5.	Indică acoperirea cu testare a copiilor cu risc sporit, eligibili pentru tratamentul preventiv al tuberculozei	Ponderea copiilor eligibili din populațiile cu risc sporit de infectare testate pentru infecția tuberculoasă (%)	Numărul total de copii din populațiile cu risc sporit care au fost testate pentru infecția tuberculoasă în perioada de raportare	Ponderea copiilor eligibili din populațiile cu risc sporit de infectare testate pentru infecția tuberculoasă (%)
6.	Reducerea transmiterii tuberculozei în societate prin măsuri de prevenire în răspunsul la tuberculoză, inclusiv extinderea tratamentului preventiv al tuberculozei la copii	Rata de acoperire cu tratament a infecției tuberculoase (%) la copii cu vârsta sub 5 ani din contacți cu tuberculoză	Numărul total de copii cu vârsta <5 ani din contacți cu bolnavi cu tuberculoză înscriși în tratamentul infecției tuberculoase în perioada specificată	Numărul de copii cu vârsta <5 ani din contacți cu bolnavi cu tuberculoză eligibili pentru tratamentul infecției tuberculoase în perioada specificată

## F. ASPECTE MEDICO-ORGANIZATORICE

**Cerințele privind necesitatea intervențiilor diagnostic-curativă a pacientului în alte subdiviziuni medicale (centre/instituții) și modalitatea pregătirii către investigațiile respective.**

Investigația	Instituția unde se efectuează	Persoanele de contact
Consultația ftiziopulmonolog	IMSP SR Ungheni	
Investigații de laborator	IMSP CS Ungheni	cab 319,320,321

### **Procedura de pregătire diagnostic-curativă a pacientului:**

1. Necesitatea efectuării investigațiilor, consultațiilor medicilor specialiști vor fi argumentate în cartela medicală (formular 025e).
2. Pacientul se trimite cu îndreptare (forma 027e), care obligatoriu include diagnosticul, argumentarea investigației, consultației respective. Îndreptarea se completează de medicul de familie.
3. În cazul necesității internării de urgență a pacientului i se acordă asistență medicală urgentă în incinta instituției medicale, se solicită SAMU și pacientul se transferă IMSP SR Ungheni cu bilet de trimitere (forma 027e) completat de medicul de familie.

### **Ordinea de asigurare a circulației documentației medicale, inclusive întoarcerea în instituție la locul de observare.**

1. Programarea pacienților pentru investigații și consultații suplimentare, se efectuează în baza contractelor încheiate cu centrele de profil. Pacienții vor fi direcționați la persoana responsabilă, care asigură programarea acestora, prin SIRSM sau contactarea telefonică a registraturii instituției medicale solicitate. Biletul de trimitere forma 027e va fi înregistrat în registrul de evidență.
2. La întoarcerea în instituție, la locul de observare, pacientul va prezenta medicului de familie rezultatele investigațiilor, consultațiilor efectuate și concluzia medicală în formularul 027e.

### **Cerințele față de organizarea circulației (trimiterii) pacientului.**

1. Pacientul este obligat să respecte rîndul de programare, cu excepția cazurilor de urgențe medicale.

### **Ordinea instruirii pacientului cu privire la scopul investigațiilor.**

1. Medicul de familie va explica pacientului necesitatea și scopul realizării investigației sau consultației respective, tehnica de pregătire, precum și modalitatea efectuării acesteia.

## **Ordinea instruirii pacientului cu privire la acțiunile necesare la întoarcere, pentru evidența ulterioară.**

1. Pacientul este informat despre necesitatea prezentării obligatorii la medicul de familie cu rezultatele investigației, pentru conduita în dinamică.

### **ANEXE**

#### **Anexa 1. Tratamentul EAPI postvaccinale BCG\*.**

##### **Tratament medicamentos**

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

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

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

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

##### **Aspirație cu ac**

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

##### **Excizie chirurgicală**

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

##### **Abces rece**

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

**Notă.** EAPI 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 2. 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 3. Reacțiile adverse la preparatele antituberculoase. Clasificarea. Modul de acțiune.**

<p><b>Reacțiile adverse</b></p> <p>Majoritatea reacțiilor nu sunt severe și pot fi tratate fără întreruperea tratamentului.</p> <p>Dacă reacțiile adverse nu sunt corect tratate, există un risc major de abandon și/sau eșec la terapia antituberculoasă.</p> <p>Cel mai frecvent, reacțiile adverse, apar în primele săptămâni de tratament.</p> <p>La apariția reacțiilor adverse poate contribui asocierea cu alte maladii și/sau condiții.</p>
<p><b>Se disting următoarele reacții adverse</b></p> <p><b>Reacție adversă gravă</b> – 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.</p> <p><b>Reacție adversă non gravă</b> – orice reacție adversă care nu corespunde criteriilor definite pentru o reacție adversă gravă.</p>

#### **Anexa 4. Comitetul de Management al TB DR.**

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

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

#### **Criterii de includere în tratamentul MDR:**

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

#### **Criterii de neincluere:**

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

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

**Anexa 5. 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"/>	
<b>1.</b>	<b>Depistare si profilaxie</b>	<b>Da</b>	<b>Nu</b>	<b>N/A</b>	<b>Modul de verificare</b>				<b>Comentariul auditorului</b>
1.1	<b>Depistare activa in grupul de risc TB</b>								
	A fost efectuată culegerea anamnesticalui?				Examinarea fișei medicale				
	S-a evaluat tabloul clinic?				Examinarea fișei medicale				
	S-a efectuat Rx OCT?				Examinarea fișei medicale, TB03				
	S-a efectuat TCT sau IGRA ?				Examinarea fișei medicale				
1.2	<b>Depistare pasiva la adresare cu simptome sugestive pentru TB</b>								
	A fost efectuată culegerea anamnesticalui și evaluarea factorilor de risc?				Examinarea fișei medicale				
	S-a evaluat clinic?				Examinarea fișei medicale				
	S-a aplicat algoritmul examinării microbiologice cu scop de diagnostic al pacienților cu simptome clinice caracteristice tuberculozei?				Examinarea TB-05, TB04, TB03, SIME TB				
	S-a efectuat Rx OCT ?				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 2 probe de spută pentru examinare microbiologică cu scop de diagnostic.?				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	<b>Profilaxia specifică</b>					
	S-a efectuat BCG*?				Examinarea fișei medicale	
	S-a efectuat tratament TPT la copii din contact cu bolnavi TB?				Examinarea fișei de tratament TB01	
	S-a efectuat TPT la copii care trăiesc cu HIV?				Examinarea fișei de tratament, TB01	
	S-a efectuat tratament TPT la copii din grupul de risc TB?					
1.4	<b>Profilaxia nespecifică</b>					
	S-a efectuat școlarizarea pacientului privitor la măsurile de control a infecției?				Examinarea fișei medicale	
2.	<b>Diagnostic</b>	<b>Da</b>	<b>Nu</b>	<b>N/A</b>	<b>Modul de verificare</b>	<b>Comentariul auditorului</b>
2.1	<b>Microbiologic conform algoritmului</b>					
	S-a aplicat algoritmul examinării microbiologice cu scop de diagnostic				Examinarea TB-05, TB04, TB03, SIME TB	
	S-au colectat doua probe la BAAR, inclusiv una matinala?					
	S-a investigat prin Xpert MTB/RIF Ultra?				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	<b>Examen radiologic</b>					
	S-a efectuat Rx OCT?				Examinarea fișei medicale	
2.3	S-a efectuat testul la HIV?				Examinarea fișei medicale, TB03, SIME TB	

	La rezultat pozitiv, s-a investigat pentru CD4?				Rezultatul investigației	
	S-a indicat Sulfamethoxazolom + Trimethoprimum?				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	Maladiile asociate reflectate în diagnostic				Examinarea fișei medicale, SIME TB	
3.	<b>Tratament</b>	<b>Da</b>	<b>Nu</b>	<b>N/A</b>	<b>Modul de verificare</b>	<b>Comentariul auditorului</b>
	A fost discutat cu pacientul sau reprezentantul legal al acestuia și semnat consimțământul informativ privind efectuarea tratamentului anti-tuberculos?				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 sensibila s-au indicat preparate combinate?				Examinarea 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 de TB DR)				Examinarea fișei medicale, SIME TB
	Se monitorizează reacțiile adverse?				Examinarea fișei medicale
	Reacțiile adverse înregistrate				Examinarea fișei medicale, SIME TB, Declararea RA către Agenția medicamentului
	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 înțelegerea măsurilor în caz de devieri de la norma				Examinarea fișei medicale
	Prezentarea periodică a pacienților la Comitetul de Management TB DR (conform recomandărilor)				Prezența deciziilor Comitetului de Management, SIME TB

	Executarea recomandărilor Comitetului de Management TB DR				Examinarea fișei medicale, SIME TB	
	Evaluarea rezultatelor de tratament a pacienților conform criteriilor				Examinarea fișei medicale, SIME TB	
	Rezultatul tratamentului			<p>1 = vindecat</p> <p>2 = tratam încheiat</p> <p>3 = eșec</p> <p>41 = PS plecat temporar din RM</p> <p>42 = PS plecat definitiv din RM</p> <p>43 = PS /alte</p> <p>51 = deces TB</p> <p>52 = deces alt motiv</p> <p>7 = neevaluat</p> <p>81 = continuă tratamentul schemă individuală</p> <p>82 = continuă tratamentul cu preparate de linia 2</p> <p>83 = continuă tratamentul cu preparate de linia 1</p>	Examinarea fișei medicale, SIME TB	
<b>4.</b>	<b>Aderenta la tratament</b>		<b>Da</b>	<b>Nu</b>	<b>N/A</b>	<b>Comentariul auditorului</b>
	Consilierea pacientului/ei documentată					Examinarea fișei medicale
	Este tratamentul administrat DOT/VST?					Examinarea fișei medicale, TB01, SIME TB
	Beneficiază de suport motivațional?					Examinarea fișei medicale, SIME TB
	Suport CNAM					Examinarea fișei medicale, SIME TB

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

## Anexa 6. Ghidul informativ adresat părinților „Ce trebuie să știți despre boala denumită Tuberculoză?”.

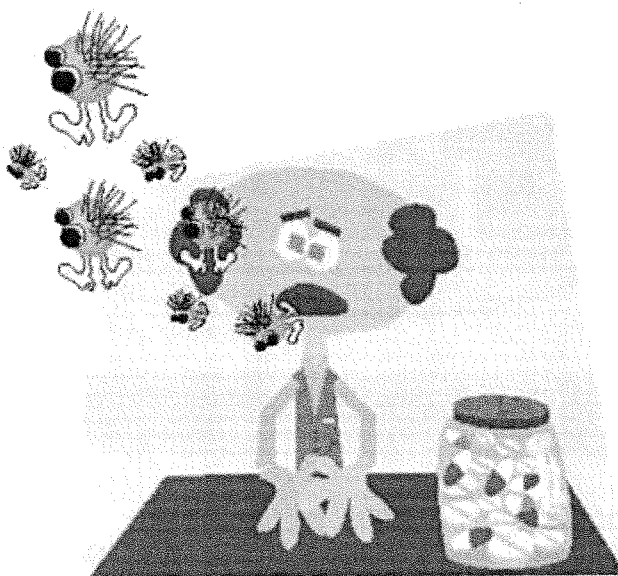
### Ce este tuberculoza?

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

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

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

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

### Cum se transmite tuberculoza?

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

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

Transmiterea este favorizată de contactul strâns (apropiat) și prelungit cu sursa de infecție. Astfel, în 75 % cazuri, copiii se infectează de la membrii familiei (părinți, bunei, unchi, mătuși 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.

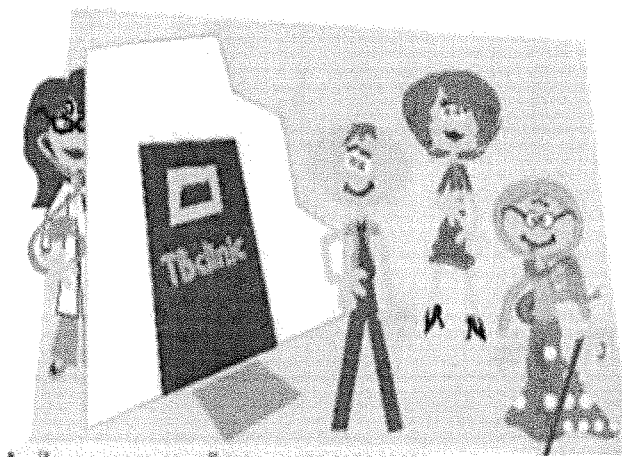
La copiii de vârstă mică tuberculoza pulmonară se manifestă, uneori, doar prin oprirea creșterii sau un retard staturponderal. Celelalte semne și simptome depind de localizarea bolii.

Diagnosticul se stabilește în urma efectuării probei Mantoux, a examenului radiologic, examinare microbiologică 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!**

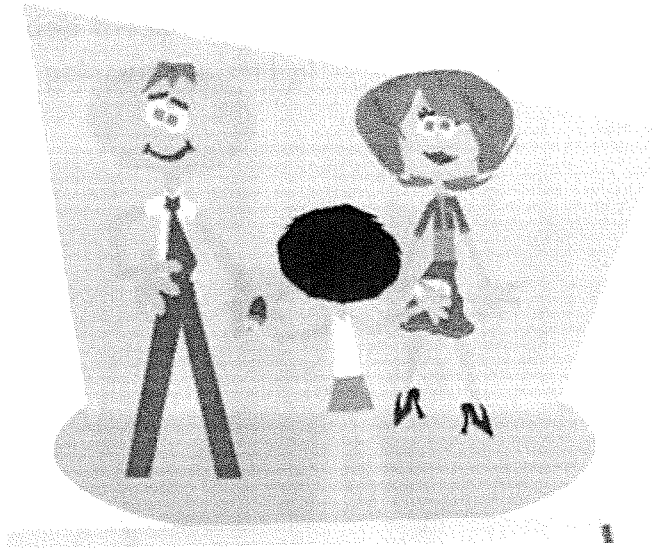
Tratamentul tuberculozei durează minimum 4 luni, este gratuit și implică o schemă cu mai multe feluri de medicamente. Este recomandat ca tratamentul să fie început la spital în perioada când bolnavul este contagios. Pacientul este externat după ce devine necontagios. Apoi urmează etapa de tratament în condiții de ambulatoriu (faza de continuare). 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.**

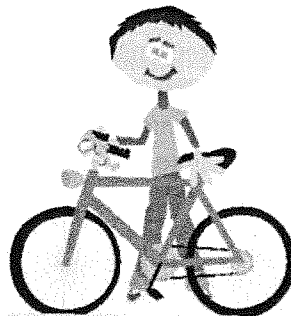
Tratamentul incorect poate duce la imposibilitatea vindecării!



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 -? 4 feluri de medicamente cu o durată mai lungă 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 acești oameni, dar este o boală care poate fi tratată.

## Cum să prevenim tuberculoza?

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

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



Vaccinul BCG\* protejează copiii împotriva tuberculozei. Abrevierea BCG\* semnifică bacilul „Calmette-Guerin”. Termenul „bacil” descrie forma bacteriei, Calmette-Guerin fiind numele cercetătorilor care au pus la punct vaccinarea. Se administrează prin injectare intradermică, în zona deltoidiană a brațului stâng. După injectare apare o papulă (ridicătură) de 5-6 mm în diametru, cu aspect de coajă de portocală. La 2-3 săptămâni apare un mic nodul, iar la 2-3 luni se delimitează o pustulă (o ridicătură cu puroi), care se sparge, rămânând o crustă. **Nu se folosesc antibiotice sau dezinfectante locale!** După îndepărtarea crustei apare o cicatrice cu un diametru de cel puțin 4mm.

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

**Efectele secundare.** Sunt rare și se manifestă prin: 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!**

