

**Cabinetul Medicului de Familie
"Corjan Viorica"**

TUBERCULOZA LA COPIL

Protocol clinic instituțional (ediția V)

Călărași 2025



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
CABINETUL INDIVIDUAL AL MEDICULUI DE FAMILIE
„CORJAN VIORICA”

4401, or. Călărași, str. Mitropolit Varlaam nr.15A RM

Tel. 069 055 044

Email: cimfcorjanviorica1@gmail.com

O R D I N

Nr.35

din 05.11.2025

Or.Călărași

Despre îndeplinirea Ordinului MS al RM nr.970 din 03.11.2023 cu privire la aprobarea Protocolului Clinic Național “Tuberculoza la copil”, ediția II în cadrul CIMF “Corjan Viorica”.

Întru realizarea prevederilor Ordinului Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr. 1257 din 29.12.2022, Cu privire la aprobarea Protocolului Clinic Național “Tuberculoza la copil”, ediția II, 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 CIMF “Corjan Viorica”,

ORDON:

1. De implementat în activitatea medicilor de familie CIMF “Corjan Viorica” Protocolul Clinic Național “Tuberculoza la copil”, ediția II.
2. De monitorizat implementarea, respectarea și eficiența utilizării Protocolului Clinic Național “Tuberculoza la copil”, ediția II în cadrul CIMF “Corjan Viorica” de către grupul de audit medical intern.
3. De organizat asigurarea cu medicamente necesare, incluse în Protocolul Clinic Național “Tuberculoza la copil”, ediția II.
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”, editia II în cadrul CIMF “Corjan Viorica”.
6. Controlul executării prezentului ordin se atribuie administratoare CIMF “Corjan Viorica”,
Corjan Viorica.

Administratoare CIMF _____ Corjan Viorica



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

ABREVIERI

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

IMSP	Instituție Medico-Sanitară Publică
IFP	Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”
IRM	Imagistica prin Rezonanță Magnetică
i.m.	Intramuscular
i.v.	Intravenos
IReC	Insuficiența renală cronică
LJ	Levenstein-Jensen mediu
Lm	Limfocit (e)
LBA	Lavaj bronho-alveolar
LCR	Lichid cefalorahidian
LDH	Lactatdehidrogenază
MAS	Malnutriție acută severă
mWRD	Test molecular pentru diagnostic rapid recomandat de OMS
MBT	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
MCS	medicament(e) citostatic(e)
MDR	Multidrogrezistența
MF	Medic de familie
MS RM	Ministerul Sănătății al Republicii Moldova
MSN	Microscopia negativă
MTS	Medicamente antituberculoase standard
OA	Organe abdominale
OBM	Organe ale bazinului mic
OCT	Organe ale cutiei toracice
OMS	Organizația Mondială a Sănătății
PPD	Derivat proteic purificat (tuberculină) (<i>Purified protein derivative</i>)
PCR (RPL)	Reacție de polimerizare în lanț (Polymerase Chain Reaction)
SFP	Serviciul de ftiziopneumologie
SIDA	Sindromul imunodeficienței dobândite
SIME TB	Sistem informatic de monitorizare și evaluare a tuberculozei
SNC	Sistemul nervos central
TARV	Tratament antiretroviral
TB	Tuberculoza
TB EP	Tuberculoza extrapulmonară

TB MDR	Tuberculoza multidrogrezistentă
TB P	Tuberculoza pulmonară
TB RR	Tuberculoza rezistentă la Rifampicinum*
TS	Tomosinteza
TSM	Testul de sensibilitate la medicamente
TB XDR	Tuberculoză cu drogrezistență extinsă
TID	Tratament imunodepresant
USG	Ultrasonografie
VSH	Viteza de sedimentare a hematiilor
Medicamentul*	Medicamentele nu sunt înregistrate în Republica Moldova

PREFAȚĂ

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

Protocolul clinic național reprezintă o fundamentare a bunei practici medicale bazate pe cele mai recente dovezi disponibile, cu revizuire sistematică la nivel național, în scopul de a asista personalul medical în luarea deciziilor privind îngrijirea pacienților cu tuberculoză.

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:

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

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 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, 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 contacții intradomiciliari sau apropiați vor fi consiliați și testați la HIV (*recomandare puternică, certitudine foarte mică a dovezilor*).
- În localitățile cu prevalență mică HIV, tuturor contacților 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 trebuie 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 Linezolidum (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 Linezolidum sau au fost expuse timp de cel mult 2 săptămâni

- 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);
- Prestatorii de servicii medicale de AMSA (medici ftiziopneumologi);
- Prestatorii de servicii medicale de AMS (secțiile de pediatrie ale spitalelor raionale, municipale și republicane (medici pediatri); secțiile de pneumologie ale spitalelor municipale, raionale, republicane, departamentale; secțiile de ftiziopneumologie (medici ftiziopneumologi); maternitățile (obstetricieni, neonatologi);
- Prestatorii de servicii de sănătate publică

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: 2025

A.6. 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/mm³ 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.¹ Cercetarea operațională oferă, de asemenea, factorilor de decizie informații care să le permită să îmbunătățească performanța programelor lor de sănătate.²

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 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.

Investigarea contactului: Identificarea sistematică a persoanelor, inclusiv a copiilor și adolescenților, cu TB activă și infecție TB nediagnosticată 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 nediagnosticată 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.

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.⁴

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.

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.⁵ 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 parenchimatose 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 plămânii (de exemplu, pleura, ganglionii limfatici periferici, abdomen, tractul genito-urinar, piele, articulații și oase, meninge).

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):⁷

- TB pre-XDR: TB cauzată de tulpini de *Mycobacterium tuberculosis* care corespund definiției TB multidrogrezistentă (TB MDR) sau TB rezistentă la Rifampicinum* (TB RR) și care sunt, de asemenea, rezistente și la orice fluorochinolone.⁸
- 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.⁹

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.¹⁰

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”.

A.7. 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%.

GENERALITĂȚI

B.1. Nivelul de asistență medicală primară		
Descriere	Motivele (repere)	Pașii (modalități de realizare)
I	II	III
1. Profilaxie		
1. Profilaxia nespecifică (de igienă personală și în societate) C.2.2 C.2.2.1 C.2.2.3	Prevenirea infectării cu MBT a copiilor sănătoși. Prevenirea evoluției spre TB activă a copiilor infectați cu MBT. Reducerea semnificativă a probabilității dezvoltării tuberculozei [1, 7, 9, 13, 14, 15, 16]. Limitarea contactului persoanelor bolnave de TB activă (îndeosebi eliminatorii de bacili) cu copiii sănătoși, acasă și în instituțiile de învățământ pe perioada eliminării de bacili.	Standard/Obligativ: • Supravegherea copiilor cu risc sporit de îmbolnăvire de tuberculoză și examinarea lor (caseta 13). • Identificarea tuturor contactilor și referirea acestora pentru investigare în vederea excluderii TB. • Supravegherea contactilor în jurul bolnavului de TB (caseta 4). • Lucrul în focarele de tuberculoză (casetele 8 - 9; tabelul 4-5). • Colaborarea cu rețeaua lucrătorilor sociali pentru asigurarea cu serviciu a păturilor vulnerabile. • Respectarea controlului infecției TB (casetele 10 - 11). Se recomandă: • Implicarea comunității și a autorităților publice locale în activități de informare a populației despre tuberculoză (caseta 2). • Promovarea alimentației raționale și a modului sănătos de viață, recomandări privind ameliorarea condițiilor de trai. • Consilierea privind: reducerea consumului abuziv de
1.2. Profilaxia specifică C.2.2; C.2.2.2.1; C.2.2.2.2	Vaccinarea BCG* nu reduce riscul apariției TB dar previne dezvoltarea formelor grave de TB și complicațiilor ei [2, 6, 8, 9, 13, 14, 15, 16]. Protejează organismul împotriva transformării infecției TB în boala TB.	• Vaccinarea BCG se efectuează conform prevederilor calendarului de vaccinare, începând cu ziua a doua după naștere (caseta 5; tabelul 1). • Tratamentul preventiv TB (casetele 6 - 7; tabelele 2; 3).
2. Depistare		
2.1. Depistarea activă (screening-ul sistematic)	Permite depistarea precoce [13, 14, 17, 18].	Standard/Obligativ: • Formarea grupelor cu risc sporit de îmbolnăvire de tuberculoză (casetele 12 - 15; tabelul 6). • Examinarea copiilor și adolescenților din grupele cu risc sporit de îmbolnăvire de tuberculoză (casetele 13 - 14;

C.1.1; C.1.2; C.2.3; C.2.4		Protocol clinic instituțional „Tuberculoza la copil”, Călărași, 2025 tabelul 6). • Anamneza (caseta 17). • Examenul obiectiv (caseta 18). • TCT sau IGRA pentru testarea la infecția TB la copiii și adolescenții din grupurile cu risc sporit de îmbolnăvire de tuberculoză (tabelul 6). • Examenul radiologic OCT. • Referirea pentru consultație la medicul specialist FP. Se recomandă: • Implicarea în activități de depistare a tuberculozei a
2 . 2 . Depistarea p a s i v ă (screening-ul simptomate lor) C.1.1; C.1.2; C.2.3	Examinarea copiilor și adolescenților suspecți la TB contribuie la depistarea precoce și la reducerea numărului de cazuri cu forme extinse.	Standard/Obligativ: • Identificarea copiilor și adolescenților simptomatici în momentul adresării la lucrătorul medical (caseta 12). • Depistarea copiilor și adolescenților suspecți la TB din rândul simptomatizilor (caseta 12). • Anamneza (caseta 17). • Examenul obiectiv (caseta 18). • Examenul paraclinic (tabelul 8). • TCT sau IGRA (tabelul 6). • Hemoleucograma. • Examenul radiologic OCT. • Informarea și testarea la marcherii HIV. • Examenul materialului biologic la MBT (casta 20, tabelele 9-10). • Referirea pentru consultație la medicul specialist FP. • Respectarea controlului infecției TB.
3. Tratament		
3.1.Tratamen t u l antituberculo s medicamento s C.2.5; C.3	Tratamentul antituberculos medicamentos se indică cu scopul de a: • preveni transmiterea TB altor persoane; • vindeca pacientul cu restabilirea calității vieții; • preveni dezvoltarea și răspândirea rezistenței medicamentoase; • preveni complicațiile; • preveni decesele cauzate de progresarea tuberculozei; • preveni dezvoltarea recidivelor.	Standard/Obligativ: • Respectarea schemei și a regimului de tratament indicat de către FP (casele 23-51; tabelele 15 - 26). • Monitorizarea tratamentului antituberculos (casele 33 - 34; tabelele 23, 29, 28). • Administrarea tratamentului antituberculos sub observare directă (DOT) sau susținut video (VST), cu respectarea strictă a indicațiilor FP-ului. • Completarea formularului cu indicarea zilnică a medicamentelor administrate. • Depistarea, monitorizarea reacțiilor adverse și raportarea acestora către secția de „Autorizare medicamente, evaluare clinică și farmacovigilență” AMDM și FP-ului (casele 34, 35). • Depistarea și raportarea FP-ului a cazurilor de întrerupere a tratamentului și consilierea pacientului în

3.2.Tratamentul nemedicamentos	Asigurarea aderenței la tratament.	Se recomandă: • Excluderea sau reducerea intensității factorilor de risc. • Consilierea și instruirea pacientului TB, instruirea membrilor familiei/părinților prin programe educaționale (casetele 77 - 79). • Motivarea pacientului cu TB (acordarea stimulentei, a suportului social etc.), (casetele 80, 81). • Consilierea psihologică. • Implicarea comunității (lucrători sociali, autoritatea
--------------------------------	------------------------------------	---

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, orfelinate, 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.
- Tratatamentul cu medicamente imunosupresoare, cum ar fi: inhibitori ai factorului de necroză tumorală alfa (TNF- α), corticosteroizi sistemici echivalenți cu/mai mare de 15 mg de 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.
- Expectorația sputei.
- Hemoptizie, hemoragie pulmonară.
- Inapetență.
- Transpirații nocturne.
- Febră.
- Scădere ponderală.

TB EP

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

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

Criteriile diagnostice și investigații:

- Examenul obiectiv.
- Hemoleucograma.
- Consilierea și testarea la markerii HIV.
- Examinarea materialului patologic la MBT (XpertMTB/RIF Ultra, microscopia; metoda culturală).
- Examen radiologic OCT sau/și al altor organe (în cazul TB EP).
- În cazul statutului HIV pozitiv anterior cunoscut - metode rapide de diagnostic al TB.

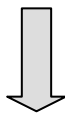
Investigații clinice suplimentare:

Tuberculoza pulmonară:

- FBSD.
- TCT sau IGRA pentru testarea la infecția TB. TS
- digitală; HRCT OCT.

Tuberculoza extrapulmonară:

- USG: OA, sistemul urogenital, OBM.
- TS digitală și HRCT organelor interne, coloanei vertebrale, articulațiilor (în cazul TB EP).
- USG, IRM.
-



Diagnostic diferențial

În TB P - cu:

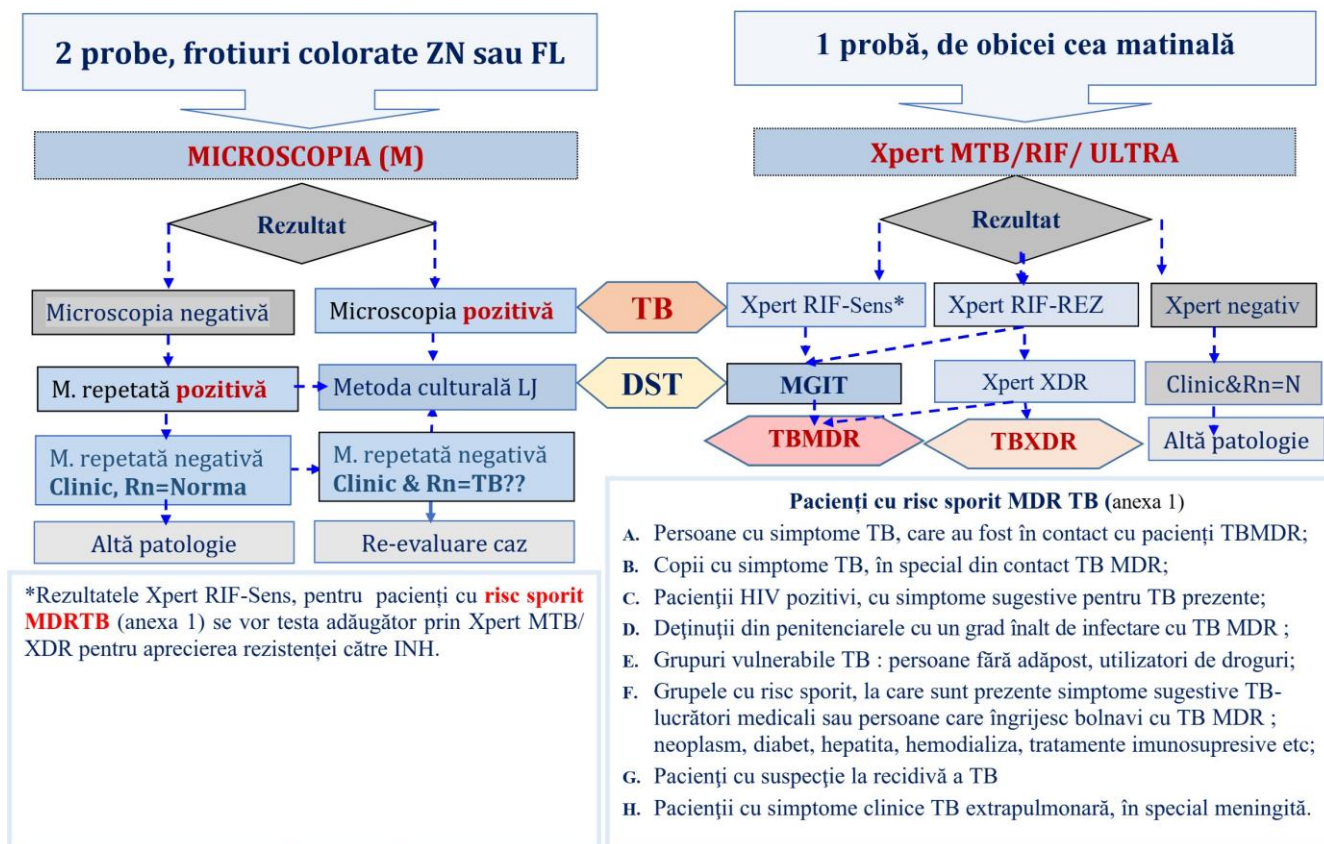
- pneumonie; cancer pulmonar;
- patologia organelor mediastinului;
- maladii pulmonare supurative (abces pulmonar, gangrena pulmonară); bronșectazii; procese pulmonare diseminate; pneumopatiile interstițiale difuze.
-

În cazul suspjecției TB EP – cu:

- pleurezie nespecifică;
- maladii nespecifice ale sistemului locomotor; maladii nespecifice ale tractului digestiv; maladii nespecifice ale sistemului genito-urinar; maladii nespecifice ale țesutului cutanat; meningitele netuberculoase (bacteriene, virale); maladii nespecifice ale ochilor.
-

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

EXAMINAREA PERSOANELOR CU SIMPTOME SUGESTIVE PENTRU TUBERCULOZA



C.1.2.1. Interpretarea algoritmului examinării microbiologice cu scop de diagnostic al pacienților cu simptome clinice caracteristice tuberculozei [13, 14, 19, 20].

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.
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.
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.
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 Ultra pentru diagnosticarea tuberculozei și detectarea rezistenței la Rifampicinum* din urina, masele fecale, specimene nasofaringice și gastrice, alte materiale pentru tuberculoza extrapulmonară, este preferabilă.
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.
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.
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.
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).
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).
Pacienții care sunt în imposibilitate de a expectora sputa, se va examina lavajul gastric, masele fecale pentru identificarea <i>M. tuberculosis</i> .

C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificarea tuberculozei.

C.2.1.1. Clasificarea clinică a tuberculozei [13, 14].

Tuberculoza pulmonară	
A 15.7; A16.7	Complexul primar
A 19.0	Tuberculoza pulmonară diseminată (miliară)
A 15.0.1.2.3; A 16.0.1.2	Tuberculoza pulmonară nodulară
A 15.0.1.2.3; A 16.0.1.2	Tuberculoza pulmonară infiltrativă
A 15.0.1.2.3; A 16.0.1.2	Tuberculoza pulmonară fibro-cavitară
A 15.5; A 16.4	Tuberculoza laringelui, traheii și bronhiilor
Tuberculoza extrapulmonară	
A 15.6; A16.5	Pleurezia tuberculoasă (empiemul)
A 15.4; A16.3	Tuberculoza ganglionilor limfatici intratoracici
A 15.8; A16.8	Alte forme de tuberculoză a căilor respiratorii
A 17.0.1.8.9	Tuberculoza sistemului nervos
A 19.1	Tuberculoza generalizată (poliserozita, miliară cu localizări multiple) Tuberculoză miliară acută cu localizări multiple (https://icd.who.int/browse10/2019/en#/A19.1)
A 18.0	Tuberculoza oaselor și a articulațiilor
A 18.1	Tuberculoza aparatului uro-genital
A 18.2	Adenopatia tuberculoasă periferică
A 18.3	Tuberculoza peritoneului, intestinului, ganglionilor limfatici mezenterici
A 18.4	Tuberculoza pielii și a țesutului celular subcutanat
A 18.5	Tuberculoza ochiului
A 18.6	Tuberculoza urechii
A 18.7	Tuberculoza suprarenalelor
A 18.8	Tuberculoza altor organe precizate
Sechele de tuberculoză	
B 90.0	Sechele de tuberculoză a sistemului nervos
B 90.1	Sechele de tuberculoză uro-genitală

B 90.2	Sechele de tuberculoză a oaselor și a articulațiilor
B 90.8	Sechele de tuberculoză a altor organe precizate
B 90.9	Sechele de tuberculoză a aparatului respirator
Fără alte indicații sau cu indicații: pneumofibroză, schimbări buloase, calcificări în plămâni și ganglionii limfatici, aderențe pleurale, fibrotorax, bronșectazia, stare după intervenții chirurgicale la plămâni.	

Clasificarea clinică a tuberculozei la copii

Tuberculoză pulmonară (TBP): 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. 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 extrapulmonară (TB EP): Orice caz confirmat bacteriologic sau diagnosticat clinic de TB care implică alte organe decât plămânii (de exemplu, pleura, ganglionii limfatici periferici, abdomen, tractul genito-urinar, piele, articulații și oase, meninge).

C.2.1.2. Definiții de caz

Caz prezumtiv	Orice persoană care prezintă simptome sau semne sugestive de tuberculoză.
C a z d e T B d i a g n o s t i c a t c l i n i c	Orice persoană care nu îndeplinește criteriile de confirmare bacteriologică și a fost diagnosticată cu TB activă de către medicul ftiziopneumolog, care a decis să prescrie pacientului un curs complet de tratament TB. Această definiție include cazurile diagnosticate pe baza semnelor radiologice compatibile cu tuberculoza activă sau histologiei sugestive și cazurile extrapulmonare fără confirmare de laborator. Cazurile diagnosticate clinic și care s-au dovedit ulterior a fi bacteriologic pozitive (înainte sau după inițierea tratamentului) trebuie reclassificate ca confirmate bacteriologic.
Caz confirmat bacteriologic	Orice persoană cu TB diagnosticată într-o probă biologică printr-un test rapid aprobat de OMS: Xpert® MTB/RIF, Xpert® MTB/RIF Ultra, microscopia sau cultură.

C.2.1.3. Caracteristica procesului de tuberculoză.

Confirmat prin:	• metoda molecular-genetică (Xpert MTB/Rif etc.); • microscopia sputei; • metoda culturală; • metoda histologică; • metoda clinico-radiologică.
Localizarea și extinderea:	• în plămâni: - limitată (1, 2 segmente); - extinsă (3 și mai multe segmente). • în alte organe, în funcție de denumirea organului.
Faza:	• evolutivă (infiltrație, distrucție, diseminare); • regresivă (resorbție, indurație); • staționară (fără dinamică radiologică); • stabilizare.
Complicații:	• hemoptizie; • pneumotorax spontan; • insuficiență pulmonară; • cord pulmonar; • atelectazie; • amiloidoza; • insuficiența organelor afectate; • fistule etc.
Tuberculoză pulmonară non-severă în scopul determinării duratei tratamentului pentru TB sensibilă la medicamente	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.
Tuberculoza pulmonară extinsă (sau avansată)	Prezența cavităților bilaterale sau leziuni parenchimatoase extinse la radiografia cutiei toracice. La copiii cu vârsta sub 15 ani, boala avansată este de obicei definită prin prezența cavităților sau a procesului bilaterale pe radiografia cutiei toracice.
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.

C.2.1.4. Clasificarea bazată pe istoricul tratamentului antituberculos anterior (grup de înregistrare a pacienților) [5, 13, 14].

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.
Recidivă	Pacientul care a urmat anterior tratament antituberculos și a finalizat tratamentul recent cu rezultatul „vindecat” sau „tratament încheiat”, actualmente fiind diagnosticat cu un nou episod de tuberculoză evolutivă.
Retratament după eșec	Pacientul care reîncepe tratamentul antituberculos după ce a fost evaluat „eșec” la tratamentul recent. Pacienții tratați după eșec sunt cei care au fost tratați anterior pentru TB și al căror tratament a eșuat la sfârșitul celui mai recent curs de tratament.
Retratament după ce a fost pierdut din supraveghere	Pacientul care reîncepe tratamentul antituberculos după evaluarea ca „pierdut din supraveghere” la tratamentul recent.
Alți pacienți tratați anterior	Pacienții care au fost tratați anterior pentru TB, dar al căror rezultat după cel mai recent curs de tratament este necunoscut sau nedocumentat.

C.2.1.5 Clasificarea bazată pe rezistența la medicamente.

Caz TB monorezistență	Caz de tuberculoză cauzată de tulpini de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> rezistente la un singur medicament antituberculos de prima linie (în afara de Rifampicinum*; vezi mai jos).
Caz de TB polirezistență	Caz de tuberculoză cauzată de tulpini de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> rezistente la două sau la mai multe medicamente antituberculoase de linia I (cu excepția Isoniazidum* și Rifampicinum* în combinație).
Tuberculoză sensibilă la Rifampicinum*, rezistentă la Isoniazidum*	Caz de TB cauzată de tulpini de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> rezistente la Isoniazidum* și sensibile la Rifampicinum*.
Caz de TB cu rezistență la Rifampicinum* (RR)	Caz de TB cauzată de tulpinile <i>Mycobacterium tuberculosis</i> 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 adesea grupate ca TB MDR/RR și sunt eligibile pentru tratament cu un regim de TB MDR.
Caz de TB multidrogrezistență (TB MDR)	Caz de TB cauzată de tulpini de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> care sunt rezistente cel puțin la Rifampicinum*, și la Isoniazidum*.
Caz de TB pre-XDR	Caz de TB cauzată de tulpini de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> care corespund definiției TB multidrogrezistentă (TB MDR) sau TB rezistentă la Rifampicinum* (TB RR) și care sunt, de asemenea, rezistente la orice fluorochinolone.
Caz de TB cu rezistență extinsă la medicamente (TB XDR)	Caz de TB cauzată de tulpini de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> care corespund definiției TB MDR/RR și care sunt, de asemenea, rezistente la orice fluorochinolone și la cel puțin un medicament suplimentar din Grupa A.

C.2.2. Profilaxia tuberculozei.

Caseta 1. Direcțiile profilaxiei TB [2, 3, 4, 6, 8, 13, 14, 15, 16]:

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

Mesaje cheie

- Prevenirea TB este o componentă critică a eforturilor globale de control al TB.
- Vaccinarea BCG este recomandată nou-născuților.
- OMS recomandă TPT pentru a scădea riscul de progresie de la infecția TB la TB activă.
- Grupurile țintă pentru TPT includ persoane cu o probabilitate crescută de expunere la infecție TB și pe cei cu un risc crescut de progresie la TB activă după infecția cu TB. .
- Sunt recomandate regimurile scurte TPT, prietenoase pentru copii. Recomandările pentru adolescenți sunt similare cu cele pentru adulți.
- Alegerea regimurilor TPT la copii și adolescenți depinde de vârstă, statutul HIV și TARV și disponibilitatea schemelor TPT adecvate (prietenoase pentru copii).
- Prevenirea și controlul infecției TB sunt deosebit de importante în instituțiile medicale și constă în controlul administrativ și de mediu și protecție respiratorie.

C.2.2.1 Profilaxia nespecifică.

C.2.2.1.1 Măsuri profilactice în societate.

Caseta 2. Principiile măsurilor profilactice TB în societate [1, 4, 9, 13, 14, 15, 16]:

- 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.

C.2.2.1.2 Măsurile de igienă personală.

Caseta 3. Obiectivele măsurilor de igienă personală la TB [13, 14, 15, 16]:

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

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

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

Contactul poate fi:

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

Contact apropiat - o persoană care nu este de la domiciliu, dar care a partajat cu cazul index un spațiu închis, cum ar fi un loc de adunare socială, 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 nediagnosticate anterior în rândul persoanelor contacte cazului index.

Examinarea persoanelor contacte ajută la identificarea persoanelor cu TB nediagnosticată, 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 contacturilor 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 contacturilor 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
Este un proces sistematic de identificare a persoanelor contacte cu risc major de progresare a infecției tuberculoase spre TB activă. Include: ✓ 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; ✓ Al doilea interviu - poate fi necesar pentru a obține contacte suplimentare și pentru a completa orice informații lipsă; ✓ Informațiile din interviu trebuie înregistrate în fișa medicală al pacientului; ✓ Evaluarea riscului contacturilor de a avea (prezența simptomelor sugestive pentru TB) sau a dezvoltat TB.	• 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. • Examinarea clinică a persoanelor care au contactat cu pacienți TB: ✓ istoricul complet al persoanei; ✓ examenul clinic; ✓ TCT sau IGRAs la copii 0-19 ani; ✓ examenul radiologic OCT; ✓ persoanele identificate cu simptome sugestive pentru TB sunt supuse examinărilor microbiologice (microscopia sputei la BAAR, Xpert MTB/RIF Ultra, cultura). • Atunci când cazul index este o persoană care trăiește cu HIV, este recomandată testarea la HIV a tuturor contacturilor intradomiciliare sau apropiate. • Persoanele contacte care au simptome sugestive pentru TB activă trebuie să fie consiliați și testați la HIV, ca parte a evaluării lor clinice.

Recomandările privind examinarea persoanelor contacte și testarea la HIV

- În localitățile cu prevalență înaltă HIV toți persoanele din contact intradomiciliar sau apropiat vor fi consiliați și testați la HIV (recomandare puternică, certitudine foarte mică a dovezilor).
- În localitățile cu prevalență 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 (*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 persoanelor din contact intradomiciliar sau apropiat (*recomandare puternică, certitudine foarte mică a dovezilor*).

Notă:

- 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.
- Copiilor din contact cu bolnavii TB, la care, după o evaluare clinică adecvată, s-a exclus TB

Confidențialitatea și consimțământul.

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.

Determinarea perioadei contagioase.

- 3 luni anterioare inițierii tratamentului.
- În cazuri grave - mai mult de 1 an.

Perioada contagioasă este considerată închisă după următoarele criterii:

- tratament eficient (demonstrat prin rezultatele microscopiei directe) mai mult de 2 săptămâni;
- diminuarea simptomelor;

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 contacti:

- ✓ copiilor și adolescenților cu simptome sugestive de TB;
- ✓ copiilor mai mici de 5 ani;
- ✓ copiilor și adolescenților cu afecțiuni cunoscute sau suspectate imunodeficitare (în special, cei care 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.2.2.2 Profilaxia specifică.

C.2.2.2.1 Vaccinarea BCG*.

Caseta 5. Evaluarea caracteristicilor generale ale profilaxiei specifice a tuberculozei prin vaccinarea BCG* [2, 6, 8, 13, 14].

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 mănuierea incorectă a vaccinului, solventului.
- Nerespectarea asepticii la mănuierea 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*.

EAPI BCG	Definiția standard de caz	Interv alul de manif estare după vaccin are
reacții locale		
Abces rece	Formațiune cu aspect de tumefiere cu/fără schimbarea culorii pielii de pe ea; indoloreabilă la palpare, 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. Suprafață netedă, lucioasă. Culoare de la roz deschis la maroniu. Poate fi însoțită de o senzație de mâncărime, înțepături și posibil, durere.	După 1 an
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
Infecția BCG diseminată	Infecție generalizată și persistentă (uveită, lupus eritematos), care apare după administrarea vaccinului BCG și care este confirmată prin identificarea tulpinii <i>Mycobacterium bovis</i> . De obicei, la persoanele imunocompromise.	1-12 luni
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.2.2.2.2. Tratamentul preventiv al tuberculozei.

C.2.2.2. Tratamentul preventiv al tuberculozei [3, 13, 14, 15, 16].

Caseta 6. 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

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

Tabelul 2. Etapele prealabile inițierii tratamentului preventiv TB [13, 14, 15, 16].**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 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 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 contactați 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

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 prescrierii 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;

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 [13, 14, 15, 16].**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	D a c ă C D F 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 H P 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) ^a	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*:					
Vârsta 10 ani+: 10 mg/kg/zi					
Vârsta <10 ani: 15 mg/kg/zi (interval 10–20 mg)					
Tratament săptămânal de trei luni cu Rifapentinum* plus Isoniazidum* în doză mare (12 doze) (3HP)	Vârsta 2–14 ani ^d				
<i>Forma farmaceutică</i>	10–15 kg	16–23 kg	24–30 kg	31–34 kg	> 34 kg
Isoniazidum* 100 mg ^b	3	5	6	7	7
Rifapentinum* 150 mg	2	3	4	5	5
Isoniazidum* + Rifapentinum* CDFMA (150 mg/150 mg) ^c	2	3	4	5	5
<i>Forma farmaceutică</i>	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) ^c	3	3	3	3	3
Tratament zilnic de o lună cu Rifapentinum* plus Isoniazidum* (28 de doze) (1 HP)	Vârsta ≥13 ani (indiferent de intervalul de greutate)				
Isoniazidum* 300 mg/zi					
Rifapentinum* 600 mg/zi					
Tratament zilnic de șase luni cu Levofloxacinum (tratament preventiv pentru TB MDR)	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					

**Contraindicațiile/
Precauțiile
tratamentului
preventiv cu H
vizează**

- Tuberculoza activă.
- Reacțiile adverse grave la **Isoniazidum***.
- Boala hepatică cronică gravă sau semne clinice de hepatită activă.

Siguranța medicamentelor și reacțiile adverse asociate	• 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. • 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*. • În plus, sugarii alăptați exclusiv ar trebui să primească vitamina B6 în timp ce primesc Isoniazidum*. • 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).
Monitorizarea reacțiilor adverse	• Riscul reacțiilor adverse în timpul tratamentului preventiv trebuie să fie redus la minimum; • Persoanele care primesc tratament pentru ITB trebuie monitorizate în mod curent și regulat; • Lucrătorul medical trebuie să explice procesul bolii și motivarea tratamentului și să sublinieze importanța completării acestuia; • Persoanele care primesc tratament trebuie îndemnați să contacteze lucrătorii medicali dacă apar simptome între vizite, cum ar fi anorexie, greață, vomă, disconfort abdominal, oboseală sau slăbiciune persistentă, urină de culoare închisă sau icter; • Dacă la debutul acestor simptome nu poate fi consultat un lucrător medical, pacientul trebuie să întrerupă imediat tratamentul.
Planul de management al pacienților în funcție de schema de TPT	

	6H	3HP	3HR	4R	1HP	6Lfx ^a	
Medicamente antituberculoase	Isoniazidum* Rifampicinum*		Isoniazidum* + Rifapentinum* Isoniazidum* + Rifapentinum*		Isoniazidum* + evofloxacinum		
Durata (luni)	6	3	3	4	1	6	
Interval	Zilnic	Săptămânal		Zilnic	Zilnic	Zilnic	Zilnic
Doze	182	12	84	120	28	182	
Frecvența vizitelor la instituțiile medico-sanitare sau a întreprinderilor cu lucrătorul medical (număr minim de întâlniri pe lună)							
e durată TPT	1	1	1	1	2	1	
	După finalizarea TPT			1 dată în 6 luni			
Perioada maximă admisă pentru care se efectuează eliberarea medicamentelor antituberculoase (săptămâni)	4	4	2	1 – 2 ^b			4
Numărul minim de întreprinderi cu lucrătorul medical pe toată durata TPT			18	6	3	3	4
							2
Tipul de activități în timpul fiecărei întreprinderi Înaintea 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 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. - Identificarea semnelor și simptomelor tuberculozei, sarcinii. - Evitarea interacțiunilor medicamentoase. - AGS.							
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.							
După finalizarea TPT Screening pentru depistarea tuberculozei (screening simptomatic, CRP pentru PTH, radiografia cutiei toracice)							
Potențiale tipuri de organizare a TPT Autocontrol, asistent personal, instrumente tehnice digitale (tratament video-asistat/apel ca răspuns la un apel pierdut/mesaje de reamintire prin sms). DOT							
^a 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.							
^b Eliberarea medicamentelor se permite doar în cazul tratamentului video-asistat.							
^c 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 inefficient 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

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 ^a	120
4R (zilnic)	4	120	96	160
1HP (zilnic)	1	28	23	40
6Lfx^b (zilnic)	6	182	146	239

^a 90% din numărul dozelor recomandate.

^b 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 ^b
1HP	Mai puțin de 1 săptămână	Dacă persoana a administrat peste 80% din dozele prevăzute în regim, nu sunt necesare măsuri suplimentare; este suficient să administreze toate dozele rămase. 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.
	Mai mult de 1 săptămână	Dacă persoana a omis mai mult de șapte doze consecutive, se va lua în considerare reluarea de la început a întregului curs 1 HP. 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. 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.
3HP	Omiterea unei doze în cazul unui regim săptămânal de tratament	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). 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 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	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. Dacă persoana a omis patru sau mai multe doze săptămânale, se va lua în calcul reluarea de la început a întregului curs de TPT. 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).
3HR, 4R, 6H, 6Lfx^a	Mai puțin de 2 săptămâni	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. 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).

Schema TPT	Durata întreruperii tratamentului	Următorii pași ^b
	Mai mult de 2 săptămâni	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. 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. 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.
^a 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. ^b <u>Acțiuni recomandate</u>: înlăturarea cauzelor unei astfel de întreruperi. 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.		

Caseta 7. Prevenirea TB la persoanele din contact cu TB drogrezistentă [13, 14, 15, 16].

- Contactații 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. Măsuri aplicate în focarul de TB.

Caseta 8. Noțiuni generale despre focarul de TB

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

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

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

Tabelul 5. Clasificarea focarelor de TB.

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

Caseta 9. Ancheta epidemiologică. Etape, măsuri antiepidemice.

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

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

Etaple 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;
- ✓ dezinfecția 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:

medicale sunt expuși riscului de transmitere a TB, iar adolescenții sunt susceptibili să prezinte ei înșiși 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

Caseta 11. 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 frotiurile sputei vor deveni negative. În cazul când mama este baciliferă, îngrijirea copilului trebuie să se facă de către alți membri ai familiei, dacă este posibil.
- Informați pacientul despre transmiterea TB, despre măsurile de precauție respiratorie etc.

Măsuri de mediu:

- În mod ideal, bolnavul trebuie să stea într-o cameră separată de ceilalți membri ai familiei.
- Spațiile comune trebuie să fie bine ventilate (deseori prin menținerea ferestrelor/ușilor deschise tot timpul).

Măsuri de protecție respiratorie:

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

C.2.3. Depistarea tuberculozei (Screening-ul TB) [13, 14, 17, 18].

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.

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

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

Depistarea pasivă a TB (screening-ul simptomaticilor).

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.

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

Caseta 13. 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?
	Copiii și adolescenții contactați din focarele de tuberculoză			
	contact intradomiciliar - copiii 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 intradomiciliar - copiii mai mari de 5 ani și adolescenții	În cazul unui test pozitiv la infecția TB		
	contact apropiat	În cazul unui test pozitiv la infecția TB		
	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		
	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
	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	
	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.	
		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	
	Copiii și adolescenții cu diabet zaharat	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	
	Copiii și adolescenții care încep terapia cu inhibitori ai FNT	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	
	Copiii și adolescenții tratați prin dializă	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	
	Copiii și adolescenții care se pregătesc de un transplant de organe sau măduvă osoasă	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	
		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	
	Copiii și adolescenții fără adăpost	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	
	Copiii și adolescenții care consumă droguri	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.		

Caseta 14. 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

Caracteristicile generale ale TCT	• Testul cutanat la Tuberculinum* (TCT) este o metodă de detectare a infecției TB care implică injectarea intradermică a derivatului proteic purificat (PPD). • 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. • Metoda standard de identificare a persoanelor infectate cu <i>Mycobacterium tuberculosis</i> este TCT folosind metoda Mantoux. • 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. • Un TCT pozitiv nu indică prezența sau evoluția spre TB activă. • 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. • Diverse afecțiuni clinice, inclusiv HIV, pot suprima reacția TCT. Un rezultat negativ nu exclude infecția sau TB activă. • 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 copii fără aceste condiții (indiferent de vaccinarea anterioară BCG), o indurație de 10 mm sau mai mult indică un rezultat pozitiv.
Indicațiile testului	• Efectuarea TCT este obligatorie pentru: ✓ toți copiii aflați în contact cunoscut cu o persoană cu TB pulmonară activă în context familial sau colectiv; ✓ toți copiii simptomatici suspecti de TB; ✓ copii din grupele de risc; ✓ copii la intrarea în centrele de plasament, școli auxiliare, școli de corecție și alte instituții ce prezintă risc.

Administrarea testului

1. Localizați și curățați locul de injectare:

- Locul introducerii – față anterioară a treimii de mijloc a antebrațului;
- Așezați antebrațul cu palma în sus pe o suprafață fermă, bine luminată;
- Selectați o zonă netedă a pielii (de exemplu, fără cicatrici, răni, tatuaje) pentru efectuarea TCT;
- Curățați zona cu un tampon cu alcool.

2. Pregătiți seringă:

- 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;
- 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);
- 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;
- Curățați partea superioară a flaconului cu un tampon steril;
- Atrageți 0,1 ml (5 UT sau 2 UT) de tuberculină sau conform instrucțiunilor producătorului și eliminați aerul și picăturile în exces;
- Tuberculina trebuie injectată în 20 de minute de la încărcarea în seringă.

3. Injectați tuberculină:

- 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;
- Dacă apare o picătură de sânge, ștergeți ușor locul injectării cu dezinfectant pe bază de alcool, fără a stoarce tuberculina.

4. Verificați locul de injectare:

- Atunci când se utilizează tehnica corectă de injectare, va rezulta o papulă ischemică de 6-10 mm în diametru, cu 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.

Evoluția IDR	Reacția la Tuberculinum* poate fi locală sau generală. Reacția locală • Inițial poate apărea o reacție nespecifică, care dispare sau nu în 24 - 48 de ore. • Testul pozitiv (citit la 72 de ore) presupune: ✓ formarea unei papule dermice dure, în relief față de planul dermic; ✓ culoare roz-pală până la roșu-închis; ✓ papula diminuează în 4-7 zile; ✓ lasă în loc o ușoară pigmentare și descumare furfuracee. • Uneori pot apărea: reacții locale veziculare, ulceratii, adenopatie regională sau limfangită (rar). Reacția generală. • Foarte rar: ✓ febră; ✓ astenie; ✓ artralgii. • Fenomenele dispar în 1-2 zile.
Citirea testului	• Citirea rezultatului se face între 48 și 72 de ore (ideal - la 72 de ore) de la administrare, când indurația este maximă și reacția nespecifică dispare. • Se măsoară diametrul transversal al zonei de indurație cu ajutorul unei rigle transparente. • Eventual se marchează limitele, după ce au fost palpate și delimitate exact punctele extreme ale diametrului transversal. • Citirea și interpretarea trebuie făcute de personal cu experiență, care
Înregistrarea testului	• Notați locația administrării TCT (antebrațul drept sau stâng). • Dacă nu există indurație, înregistrați ca „zero”. În caz contrar, înregistrați dimensiunea exactă a indurației în milimetri. Nu înregistrați ca pozitiv sau negativ. • Înregistrați evenimentele adverse (dacă există) la locul testului, cum ar fi formarea de vezicule, bule, limfangite, ulceratii sau necroze.
Interpretarea testului	• TCT nu măsoară imunitatea la TB, ci măsoară gradul de hipersensibilitate la tuberculină. • 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. • Nu există o corelație între dimensiunea indurației și probabilitatea TB active (valoare predictivă pozitivă slabă) sau riscul viitor de a dezvolta TB activă. • Nu există o corelație între dimensiunea reacțiilor TCT după vaccinarea BCG și protecția împotriva bolii TB. • 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).

Reacția pozitivă	Indurația cu diametrul > 5 mm este considerată reacție pozitivă la: • copii care trăiesc cu HIV; • copii cu malnutriție severă (cu dovezi clinice de marasmus sau kwashiorkor). Indurația cu diametrul >10 mm este considerată reacție pozitivă la: • toți ceilalți copii (indiferent dacă au primit sau nu vaccinarea BCG). Formarea veziculelor, bulelor, limfangitei, ulceratiilor 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. Notă: • Reacția pozitivă la PPD este marker al infecției TB, fără corelație cu tuberculoza activă. • Dacă rezultatul testului a fost pozitiv, repetarea lui nu mai furnizează informații suplimentare și nu este indicată!
Reacția negativă (anergia)	• 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. • Din momentul infecției până la dezvoltarea imunității mediate celular, există o perioadă fereastră de până la 12 săptămâni când TST ar fi negativ. • Majoritatea copiilor cu rezultat negativ pot să nu fie infectați cu <i>M. tuberculosis</i>. • 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. Absența imunității mediate celular la tuberculină se poate datora lipsei de sensibilizare anterioară sau din cauza anergiei din cauza suprimării imune.
Virajul tuberculinic	TCT pozitiv, apărut pentru prima dată după unul negativ, în urma primoinfecției tuberculoase.
Reacții fals-negative	Pot fi determinate de: • Administrarea sau interpretarea incorectă a testului; • Infecția HIV; • Infecție TB recentă (în 8-10 săptămâni de la expunere); • Forme severe de TB (de exemplu, TB diseminată, meningita TB); • Infecții virale (de exemplu, rujeolă, varicelă, virusul Epstein-Barr); • Vaccinat cu vaccinuri virale vii (în decurs de 6 săptămâni); • Malnutriție; • Infecții bacteriene (de exemplu, tifoidă, lepră, pertussis); • Medicamente imunosupresoare (de exemplu, corticosteroizi); • Nou-născuți și sugari cu vârsta <6 luni; • Imunodeficiențe primare; • Boli ale țesutului limfoid (de exemplu boala Hodgkin, limfom, leucemie, sarcoidoză); • Stări scăzute de proteine; • Depozitarea necorespunzătoare a tuberculinei. Notă. O reacție negativă TCT sugerează o afecțiune netuberculoasă, dar nu exclude diagnosticul de TB.

Reacții false pozitive	Pot fi cauzate de: ✓ Tehnica sau citirea defectuoasă (interpretarea reacțiilor nespecifice, injectarea subcutanată a Tuberculinum*); ✓ Interpretarea incorectă a reacției; ✓ Vaccinarea anterioară BCG*; ✓ Infecția cu micobacterii non-tuberculoase.
Contraindicații	• TCT nu are contraindicații • Se recomandă amânarea efectuării testului în caz de: ✓ boli infecțioase acute; ✓ boli cronice în faza de acutizare; ✓ perioada de convalescență; ✓ stări alergice; ✓ erupții cutanate; ✓ o luna de zile după orice vaccinare.
Incidente, accidente	Notă. Testul nu este însoțit de incidente și accidente grave. Se citează frecvent edemul marcat și inflamația produsă de introducerea subcutanată a Tuberculinum*.

C.2.4. Conduita pacientului cu tuberculoză [9, 13, 14, 19, 2021, 22, 23, 24, 25, 26].

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 supecție 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 supecție la meningita TB.

Tuberculoză osteoarticulară.

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

Tuberculoza ganglionilor limfatici periferici și mezenteriali.

- Puncția ganglionilor limfatici periferici cu examinarea materialului la MBT (microscopie, cultură, metode molecular genetice) și examinarea citologică.
- TCT sau IGRA.
- Biopsia ganglionilor limfatici periferici cu examinarea histologică și bacteriologică la MBT.
- Examen radiologic OCT.
- Examen radiologic al abdomenului.
- USG organelor abdomenului.
- Laparoscopia (opțional).
- Puncția cavității abdominale cu examinarea lichidului (clinico-biochimică, microscopică, culturală și citologică) (opțional).

Tuberculoza sistemului urinar.

- TCT sau IGRA.
- Analiza generală a urinei.
- Probele Neciporenco, Zemnițchi.
- Ureea și creatinina serică.
- Examenul urinei la MBT (cultură, metode molecular genetice).
- USG.
- Urografia, examen radiologic al organelor bazinului mic.
- HRCT organelor bazinului mic cu contrastare după indicații clinice.
- Examen radiologic al abdomenului.
- Examen radiologic OCT.
- Cistoscopia după indicații clinice.

Tuberculoza genitală.

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

- TCT sau IGRA.
- Examenul specimenelor respective la MBT (cultură și metode molecular-genetice).
- USG organelor genitale.
- Examen radiologic OCT.
- Histerosalpingografia (opțional).
- HRCT organelor bazinului mic cu contrastare după indicații clinice.
- Examenul histologic și bacteriologic la MBT al materialului postoperator (în caz de intervenție).

La băieți/adolescenți:

C.2.4.1 Anamneza.

Caseta 17. Recomandări pentru culegerea anamnezei.

Debutul bolii.

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

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

Simptomele TB.

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

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

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

Sindrom bronho-pulmonar:

- **Tusea** este cel mai frecvent simptom al tuberculozei. Tusea persistentă mai mult de 2 -3 săptămâni, inițial seacă, ulterior devenind în câteva săptămâni productivă cu spută mucoidă, mucopurulentă sau purulentă, hemoptizie (spută hemoptică 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

C.2.4.2. Examenul obiectiv.

Caseta 18. Examenul obiectiv în TB [13, 14].

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:

- Pierdere 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 O₂ 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;

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.

Caseta 19. Abordări diagnostice: TB extrapulmonară

TB extrapulmonară se referă la orice caz confirmat bacteriologic sau diagnosticat clinic de TB care implică alte organe decât plămânii (de exemplu, pleura, ganglionii limfatici periferici, abdomen, tractul genito-urinar, piele, articulații și oase, meninge).

Clasificarea limfadenopatiei intratoracice la copii a fost actualizată în urma unui consult de experți în septembrie 2021 ca TB pulmonară. TB extrapulmonară este frecventă la copiii mici și la copiii și adolescenții care trăiesc cu HIV. Deoarece este mai dificil de diagnosticat, copiii cu presupusă TB extrapulmonară, în special cei care sunt foarte bolnavi, trebuie să fie evaluați de urgență sau îndrumați pentru o evaluare suplimentară și un examen diagnostic.

Evaluarea clinică în toate cazurile presupuse de EPTB ar trebui să ia în considerare:

- antecedente de contact TB;
- colectarea probelor adecvate din locul afectat (inclusiv LCR, aspirat de ganglioni limfatici, biopsie de ganglioni limfatici, lichid pleural, lichid peritoneal, lichid pericardic, lichid sinovial sau probe de urină) pentru teste de confirmare, inclusiv teste moleculare de diagnostic rapid recomandate de OMS (și histologie acolo unde este cazul) ;
- colectarea de probe respiratorii (scaun, spută expectorata sau indusă, aspirat gastric sau aspirația nazofaringiană) pentru a evalua TB pulmonară (deoarece copilul poate avea atât TB pulmonară cât și TB extrapulmonară);
- Radiografia cutiei toracice și alte imagini, în funcție de locul afectat;
- Testarea la HIV.

Simptome locale care sugerează TB extrapulmonară:

Simptomele TB extrapulmonare variază, în funcție de localizarea procesului. Acestea sunt de obicei persistente și progresive și pot fi asociate cu pierderea în greutate, creșterea slabă în greutate și febră.

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

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

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

Tabelul 7. Caracteristicile formelor TB extrapulmonare.

Formele clinice	Semnele clinice și radiologice	Examenul histologic Analiza lichidului	Examenul microbiologic
Pleurezia tuberculoasă	- Cea mai frecventă localizare extrapulmonară a tuberculozei. - Pleurezia tuberculoasă, de regulă, este unilaterală - Apare mai frecvent la adolescenți și adulți tineri. - Debutul afecțiunii este de obicei, acut, eventual cu prodrome („impregnație bacilară”), poate fi însă și insidios în unele cazuri. - Mai frecvent apare un junghi toracic, care poate iradia în regiunea omoplatului, cu agravare în timpul tusei și inspirului. - Examinarea fizică evidențiază un hemitorace hipo- sau imobil, eventual dilatat, cu matitate sau submatitate la percuție și diminuarea sau absența murmurului vezicular la auscultație. - Radiografia pulmonară arată o opacitate pleurală, cu limita superioară concavă în sus. Existența unui revărsat lichidian mic poate fi vizualizată cel mai ades numai pe imaginea de profil, când	- Cel mai bun randament diagnostic pentru TB pleurală îl au puncția pleurală cu analiza lichidului pleural și toracoscopia cu prelevări bioptice. - Biopsiile pleurale efectuate în cursul stadiului acut de boală, evidențiază granulații miliariiforme, repartizate uniform pe toată pleura, ce conțin limfocite și celule epitelioide gigante. - Cu ajutorul criteriilor LIGHT se poate determina tipul de efuziune pleurală: exsudativ sau transudativ. - Lichidul pleural în pleurezia tuberculoasă este un exsudat, conținând: - Proteine totale - > 30	- Culturile pozitive din lichidul pleural nu depășesc 10%. - Microscopia la B A A R mai frecvent este negativă. - Xpert MTB/RIF / Ultra a lichidului pleural are sensibilitatea moderată.
TB ganglionilor limfatici periferici (limfadenita tuberculoasă)	- Debutează cu o tumefiere nedureroasă a ganglionilor limfatici, cel mai frecvent în regiunea cervicală (scrofuloza) și supraclaviculară. - Ganglionii limfatici sunt discret măriți la începutul bolii, dar se pot inflama și pot prezenta un traiect fistulos prin care se drenează cazeum.	Examenul histologic indică leziuni granulomatoase. La pacienții infectați cu HIV nu se evidențiază, de obicei, granuloame.	- Diagnosticul este stabilit prin puncție aspirativă sau biopsie chirurgicală. B A A R sunt vizualizați în până la 50% din cazuri, culturile sunt pozitive în

Tuberculoza vertebrală (morbul Pott sau spondilita tuberculoasă)	• Implică frecvent doi sau mai mulți corpi vertebrali adiacenți. Notă. La copii, localizarea cea mai frecventă este la nivelul coloanei vertebrale toracice superioare, la adulți sunt afectate, de obicei, vertebrele toracice inferioare și lombare superioare. • Leziunea pornește de la unghiul anterosuperior sau inferior al corpului vertebral, cuprinde corpul vertebral adiacent, distrugând și discul intervertebral • În fazele avansate ale bolii, colapsul corpurilor vertebrale determină apariția cifozei (gibbus). • Se mai poate constitui un abces paravertebral „rece”. La nivelul coloanei vertebrale superioare,	Puncția aspirativă a abcesului sau biopsia osoasă confirmă etiologia tuberculoasă, deoarece culturile sunt, de obicei, pozitive și modificările histologice sunt foarte caracteristice.	• Frotiurile, cultura sau testele moleculare genetice sunt, de obicei, pozitive.
Tuberculoza osteoarticulară	• Sunt afectate cel mai frecvent articulațiile solicitate gravitațional (intervertebrale, coxofemorale și tibiofemorale - în această ordine). • Cel mai frecvent se prezintă ca o monoartrită de intensitate, asemănătoare cu monoartrita reumatismală, dar semnele generale sunt de impregnare bacilară. • Durerea este cel mai frecvent moderată, calmată de repaus; impotență funcțională prin durere și contractură musculară; dificultăți la mers și mers șchiopătat în artritele membrelor; mobilitate	• Lichid sinovial inflamator (tulbure, numărul de leucocite crescut). • Examenul histopatologic evidențiază granulomul tuberculos.	• Examenul microscopic și cultural pot fi pozitive • Testele moleculare genetice din aspiratul lichidului sinovial pot fi pozitive Notă. Sensibilitatea acestor teste în biopsia țesuturilor sinoviale este mai mare

Tuberculoza sistemului nervos central (meningita tuberculoasă și tuberculomul)	• Depistată cel mai frecvent la copiii mici, dar e răspândită și la adulți, mai ales la cei infectați cu HIV. • Evoluție progresivă. Debutează prin subfebrilitate, astenie, anorexie, transpirații nocturne cu instalarea treptată a cefaleei, grețuri, vome. Semne meningiene la debut – discrete. Implicarea în procesul patologic al nervilor cranieni: II, VII, VIII. Dezvoltarea hidrocefaleei. Se dezvoltă vasculită cu ocluzii arteriale sau venoase. Notă. În mod caracteristic, afecțiunea are o evoluție de una sau două săptămâni, o evoluție mai lungă decât cea a meningitei bacteriene. • Aspecte imagistice ale meningitei TB: infiltrarea cisternelor de la bază (apare în	Examinarea lichidului cefalorahidian (LCR) relevă: ✓ un număr mare de celule 200-700 (de obicei, cu predominanța limfocitelor, dar frecvent cu o predominanță a neutrofilelor în faza inițială); ✓ o concentrație a proteinelor de 1-4 g/l (100-400 mg/dl); ✓ o concentrație scăzută a glucozei și clorurilor; ✓ reacția Pandy pozitivă; ✓ formarea pânzei de fibrină - „pânză de păianjen”.	• B A A R s u n t vizualizați pe frotiul direct efectuat din sedimentul LCR în doar 20% din cazuri, dar puncțiile lombare repetate cresc frecvența identificării. • Culturile din L C R s u n t diagnostice în până la 80% din cazuri. • T e s t e l e m o l e c u l a r - genetice pot fi pozitive.
Tuberculoza genito-urinară	• Tuberculoza genitală poate fi diagnosticată rar la copii. La fete ea afectează trompele uterine și endometrul și poate induce infertilitate, dureri pelviene și tulburări menstruale • Predomină simptomele locale • Manifestări frecvente: ✓ polakiuria; ✓ disuria; ✓ hematuria; ✓ durerea în flanc. Totuși, pacienții pot fi	• Sumarul de urină este patologic în 90 % din cazuri, evidențiindu-se piurie și hematurie. Demonstrarea unei piurii cu uroculturi negative și urină acidă crește suspiciunea de tuberculoză.	• C u l t u r i l e efectuate din trei probe matinale de urină furnizează un diagnostic definitiv în aproape 90% din cazuri.

Tuberculoza abdominală	Forma comună este TB peritoneală și a nodulilor limfatici, urmată de localizările în intestinul subțire și cec. • Manifestări frecvente la debut: ✓ durerea abdominală, uneori similară celei asociate cu apendicita; ✓ diareea; ✓ constipația; ✓ hematochezia; ✓ palparea unei formațiuni abdominale. • În afectarea peretelui intestinal: ✓ febră; ✓ scăderea ponderală; ✓ transpirații nocturne. • Ulcerațiile și fistulele pot simula boala Crohn • Fistulele anale trebuie să conducă la o evaluare în vederea detectării tuberculozei rectale	• Diagnosticul poate fi stabilit prin examen histologic și prin realizarea de culturi din probele prelevate intraoperator. • Laparoscopia sau laparotomia prezintă implicarea peritoneală difuză. • Lichidul peritoneal exsudativ: ✓ gradientul de albumină ascita/ser de $<1,1$ g/dl; ✓ concentrație scăzută de glucoză și LDH; ✓ predominarea limfocitelor; ✓ adenozindezaminază (ADA) crescută.	• Cultura și testele moleculare-genetice ale biopsatelor peritoneale sunt deseori pozitive • Cultura și testele moleculare-genetice ale lichidului peritoneal sunt adesea negative.
Tuberculoza pericardică, pericardita tuberculoasă	• Apare frecvent la pacienții infectați cu HIV. • Debutul poate fi subacut, uneori acut cu: febră, durere retrosternală, zgomote cardiace asurzite și frecătură pericardică. • În multe cazuri se poate acumula eventual un revărsat, simptomele cardiovasculare și semnele de tamponadă cardiacă manifestându-se în cele din urmă. • Revărsatul hemoragic este frecvent. • Examenul radiografic,	• Revărsatul, evidențiat pe radiografia toracică, este de natură exsudativă și are un număr mare de leucocite (predominant mononucleare); ✓ proteine lichid/proteine ser $>0,5$; ✓ LDH lichid/LDH ser $>0,6$; ✓ glucoza scăzută față de cea din ser;	• Culturile efectuate din lichid relevă prezența <i>M. tuberculosis</i> în aproximativ 30% din cazuri, pe când biopsia are rezultate superioare. • Prin PCR se poate identifica rapid ADN-ul <i>M. tuberculosis</i> din doar 1 μl de lichid pericardic.

C.2.4.3. Investigatii paraclinice.

Tabelul 8. Investigațiile paraclinice necesare pacientului cu TB în funcție de nivelul acordării asistentei medicale.

[illegible]

Testul cutanat la Tuberculinum* (TCT) - în cazul în care organismul este infectat cu MBT, injectarea intradermică a PPD produce o reacție inflamatorie, dovadă a hipersensibilității de tip întârziat –hipersensibilitate tuberculinică. [36]	Indurația cu diametrul > 5 mm este considerată reacție pozitivă la: • copii care trăiesc cu HIV; • copii cu malnutriție severă (cu dovezi clinice de marasmus sau kwashiorkor). Indurația cu diametrul >10 mm este considerată reacție pozitivă la: • toți ceilalți copii (indiferent dacă au primit sau nu vaccinarea BCG). Formarea veziculelor, bulelor, limfangitei, ulcerărilor și necrozei la locul de testare trebuie remarcată, deoarece acestea pot	O		
Testul de eliberare a interferon-gamma	Sunt utilizate pentru diagnosticul infecției tuberculoase.	R		
(Interferon gamma HRCT) este indicată în cazul: ✓ Necesității diagnosticului diferențiat. ✓ Aprecierii necesității tratamentului	• Semne de procese infiltrative, diseminate sau destructive în țesutul pulmonar. • Mărirea GL intratoracici. • Semne de pleurezie. • Semne de leziuni ale aparatului locomotor, tractului digestiv,	R		
FBSD se efectuează pentru: ✓ Vizualizarea și aprecierea stării mucoasei bronșice. ✓ Prelevarea de probe pentru examinarea ulterioară: citologică, microbiologică, micologică. ✓ Biopsia mucoasei	FBSD identifică extinderea (difuză sau parțială) și gradul procesului inflamator: Gradul I – mucoasa bronșică roză-pal, acoperită cu mucus, nu sângerează, submucos se vizualizează desenul vascular evidențiat; Gradul II – mucoasa bronșică hiperemiată, îngroșată, sângerează, este acoperită de secret purulent sau mucopurulent;	R		
Hemoleucograma permite aprecierea activității procesului patologic, evidențiază prezența sindromului policitemic.	Modificările în hemoleucogramă: • Ht >47% la femei și >52% - bărbați - reflectă o hipoxemie cronică; • leucocitoza cu devierea formulei leucocitare spre stânga; • limfocitoză; • majorarea nivelului VSH în TB activă;	O		
Examenul biochimic al sângelui se efectuează pentru identificarea comorbidităților și/sau al	Nivelul majorat al transaminazelor, proteinei C-reactive, glucozei etc.	-		
Coagulograma se efectuează bolnavilor cu procese distructive masive,	Nivelul deviat al indicilor coagulării sangvine	-		

LF-LAM este un test de diagnostic suplimentar important la copiii și adolescenții care trăiesc cu HIV	• L F - L A M este un test de imunocaptură bazat pe detectarea antigenului micobacterian lipoarabinomannan în urină. • 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. • 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	O		
Analiza histologică a fragmentelor de țesut în cazul suspecției TB EP	Depistarea granuloamelor caracteristice pentru procesul tuberculos	-		
Testul ADA (adenozin-dezaminaza) în cazul suspecției pleureziei TB, TB abdominale	ADA are rol central în proliferarea și diferențierea limfocitelor, în special, a limfocitelor T. Creșterea concentrației ADA >40U/l în lichidul pleural este predictibilă pentru etiologia TB, cu o sensibilitate de 90-100% și o specificitate de 89-100%. Specificitatea crește când ADA >50 U/l, iar raportul limfocite/neutrofile este mai mare de 0,75. Creșterea concentrației ADA >39U/l în lichidul peritoneal poate fi cauzată de TB.	-		
Sumarul urinar	De obicei, este neinformativ. Uneori, la debutul patologiei: ✓ proteinurie; ✓ elemente unice de leucocite și eritrocite. Schimbările apărute sunt un indiciu pentru	O		
Notă. O – examinare obligatorie, R – examinare recomandată.				

Caseta 20. Recomandări pentru colectarea materialului de diagnostic pentru examenul microbiologic [13, 14, 19, 20].

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 suc gastric dacă colectați lavaj gastric.
- Dacă este posibil, colectați probe înainte de administrarea medicamentelor antituberculoase. Acest lucru nu este posibil dacă copilul este în stare critică, dar trebuie făcut totul pentru a colecta material de diagnostic cât mai curând posibil.
- Fiecare probă trebuie marcată (numele complet, tipul materialului de diagnostic, data și ora prelevării). Asigurați-vă că marcajul este pe recipient și nu pe capac.
- Livrați eșantionul în laborator cât mai curând posibil.
- Asigurați condiții de depozitare adecvate (temperatura rece, ideal în intervalul 5-15°C) între prelevare și livrare în laborator.
- Dacă transportul 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 9. Materialul de diagnostic colectat din tractul respirator și condițiile de utilizare a acestora [13, 14, 19, 20].

Material de diagnostic	Scurtă descriere a procedurii de colectare	Vârsta recomandată	Volumul minim recomandat pentru	Cel mai bun moment pentru colectare	Note / Sfaturi practice
Sputa expectorată spontan	Expectorarea sputei fără inhalare prealabilă soluției	> 5 ani	3 ml	Dimineața devreme	Dacă copilul nu poate expectora sputa de calitate adecvată în cantitate suficientă,
Sputa indusă	Expectorarea sputei după inhalare soluției salină printr-un	La orice vârstă	3 ml	Dimineața devreme	Dacă bebelușul nu poate expectora sputa (copii sub 5 ani), luați în considerare
Aspirat gastric	Aspirația nazogastrică a sucului gastric, care conține spută înghițită	<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,
Lavaj gastric	Instilare de soluție nazogastrică pentru a spăla	<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 spălare bronhoalveolare nu este mai mare decât
Aspirat nazofaringian	Aspirarea nazofaringiană din nazofaringe pentru a colecta secreția din tractul respirator superior, dar este posibilă și	<7 ani	2 ml	Necunoscut, dar posibil atunci când colectarea materialului de diagnostic se face dimineața, rata de	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

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

Tabelul 10. Tipuri de materiale de diagnostic colectate nu din tractul respirator și specificul utilizării acestora [13, 14, 19, 20].

Material de diagnostic	Scurtă descriere a procedurii de colectare	Vârsta recomandată	Volumul minim recomandat pentru	Cel mai bun moment pentru	Note/Sfaturi practice
Masele fecale	Probele de masele fecale luate la întâmplare, care nu au fost în contact cu urina după defecare în vasele curate	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
Lichidul cefalorahidian (LCR)	Puncția lombară	Orice vârstă	2 ml	În orice moment	Se dă a treilea sau a 4-lea eprubetă pentru însămânțare pentru a reduce probabilitatea
Lichide exsudative și țesuturi **	Aspirați lichidul seros după o biopsie a	Orice vârstă	1 ml	În orice moment	Rata de detecție este mult mai mare la examinarea țesuturilor în comparație cu lichidul. Utilizarea markerilor
Urina	Porțiunea medie de urină după toaleta organelor genitale externe	Orice vârstă	2 ml	La prima urinare dimineata	Rata de detecție este scăzută, cu excepția tuberculozei tractului urinar. Studiile pentru detectarea antigenului LAM sunt foarte sensibile la persoanele infectate cu HIV cu imunitate grav compromisă. Trebuie menționat că există dovezi
Sânge	Flebotomie	Orice vârstă	5 ml	În orice moment	Rata de detecție este foarte mică; utilizat la pacienții
Biopsia de aspirație cu acul fin	Biopsie de aspirație cu acul fin, în funcție de tipul țesutului și	Orice vârstă	În funcție de tip	În orice moment	Poate fi utilă, deoarece parametrii patologici indicativi de tuberculoză pot fi folosiți pentru a face un diagnostic. Vă rugăm să rețineți că aceste date se
Măduva osoasă	Măduva osoasă punctată	Orice vârstă	1 ml	În orice moment	Luați în considerare colectarea punctatului de măduvă osoasă la copii cu o formă diseminată a bolii. Este necesar să se examineze

C.2.4.4. Diagnosticul diferențial.

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

Substrat morfologic	Afecțiuni	Elemente de diferențiere
Vasculare	Variante anormale ale arterei sau venei pulmonare principale. Vase pulmonare ectatice. Șunturi stânga/dreapta (DSV/DSA). Hipoplazia pulmonară cu anevrismul arterei pulmonare principale.	Examen radiologic. HRCT cu contrastare. TCT. Ecocardiografie Doppler. IGRA.
Ganglionare (adenopatiile hilare)	Adenopatii nespecifice: bacteriene, virale, bacterii atipice, micotice și parazitare.	Examenul radiologic în două incidențe. HRCT cu contrastare. Examen microbiologic. TCT. IGRA.
	Tumorale: bronhopulmonare primitive, limfosarcomul; metastatice, limfomul Hodgkin, leucemii.	Bronhoscopie. Examen histopatologic. Examen hematologic. TS digitală. HRCT cu contrastare după indicații clinice.
	Sarcoidoza	TS digitală. HRCT cu contrastare, după indicații clinice. Afectare concomitentă cutanată, oculară, osteoarticulară, neurologică. Angiotensinconvertaza. Biopsii transbronșică și a altor organe afectate cu examinare histopatologică
	Fibroza interstițială difuză	Clinic: dispnee progresivă marcată și febră. Modificări funcționale restrictive. Biopsia pulmonară, lavajul bronho-alveolar (LBA) - aspect specific. HRCT cu contrastare. TS digitală.

	Hemosideroza pulmonară idiopatică	<u>Triada clinică:</u> 1. anemie; 2. hemoptizie; 3. infiltrate pulmonare. Aspectul clinic (asocierea sindromului anemic sever cu manifestări pulmonare – hemoptizia. Aspectul paraclinic: anemie severă, microcitară, hipocromă hiposidermică; HRCT. Modificări radiologice pulmonare – aspect de „geam mat” sau de „aripi de fluture”. LBA ținut în zonele cu modificări radiologice sau la nivelul lobarei medii evidențiază lichid cu aspect hemoragic macroscopic, iar în citologie apar macrofage încărcate cu
Infecții bronho-pulmonare	Pneumonii cu localizare hilară și perihilară	Examen microbiologic. Remitere rapidă sub tratament
Opacități proiectate în hil prin suprapunerea unor structuri anatomice de	Tumori mediastinale Hipertrofie de timus Anevrism de aortă ascendentă Deformări vertebrale	Bronhoscopie. Examen radiologic în 2 incidențe. Ecocardiografie Doppler. HRCT. TS digitală.

Caseta 21. Diagnostic diferențial în cazurile de TB neconfirmate bacteriologic

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

Tonsilită cronică	• Angine repetate în anamneză. • Perioade de remisie îndelungată (tonsilita cronică). • Examenul cavității bucale: amigdale hipertrofiat, acoperite cu exsudat pultaceu albicios, cremos, punctiform; sialoree. • Examenul ganglionilor limfatici regionali: măriți în dimensiuni, dureroși la palpare.
Reumatism	• Dureri în regiunea precardiacă. • Artralgii. • Date obiective care confirmă afectarea aparatului cardiovascular: atenuarea băților cardiace, suflul sistolic etc. • Leucocitoză, monocitoză, mărirea VSH. • Probe reumatice pozitive.

Hepatocolecistopatii	• Dureri apărute pe nemâncate sau postprandial. • Fenomene dispeptice. • Hepatomegalie. • Dureri la palpare. Notă. Diagnosticul trebuie completat prin efectuarea colecistografiei, sondajului duodenal, investigațiilor de laborator.
Pielonefrită	• Diagnosticul se stabilește în baza examenului instrumental și de laborator. Notă. De importanță primordială este efectuarea examenului microbiologic al urinei la flora nespecifică.
Hipertireoză	• De obicei, la copii în perioada prepubertară. • Subfebrilitate. • Caracter monoton al curbei de temperatură. • Pierderea ponderală nu este obligatoriu condiționată de micșorarea poftei de mâncare. • Examen obiectiv: mărirea glandei tiroide, exoftalm, adinamie, astenizare. • Metabolismul bazal mărit.
Invazii parazitare (Helmintiaze)	• Greață, vomă. • Bruxism. • Sialoreie. • Discomfort în regiunea epigastrală. • Temperatură normală. • Eozinofilie marcată. • Infiltrate eozinofilice în plămâni. Notă. Pentru confirmarea diagnosticului este necesar de efectuat analiza serologică la parazitoze intestinale; examenul maselor fecale la ouă de helminți.
Subfebrilitate de durată	• Infecții cronice: ✓ subfebrilitate cu caracter monoton; ✓ mai frecvent la copiii predispuși la reacții alergice; după suportarea infecțiilor banale; după vaccinări profilactice. • Intoxicație tuberculoasă: ✓ curba de temperatură cu caracter dezechilibrat pe parcursul zilei.
Pneumonii	• Debut acut. • Febră. • Leucocitoză • Răspuns bun la tratament antibiotic. • Evoluție radiologică favorabilă. Notă. La pacienții HIV + Pneumonia cu Pneumocistis carinii poate îmbrăca aspectul clinic al unei tuberculoze, de aceea sunt necesare investigații suplimentare (examen bronhoscopic cu lavaj bronhoalveolar și evidențierea Pneumocistis).

Bronșiectazii	• Tuse cu expectorație purulentă în cantitate mare. • Leucocitoză. • De regulă, primele semne apar pe fundal sau după maladii respiratorii acute. • Auscultativ – raluri buloase de diferit calibru. • Examenul radiologic OCT relevă semne de bronșită și/sau bronșiectazii. Notă. Necesită examen bronhoscopic completat ulterior de examenul prin HRCT.
Cancer pulmonar	• Imagine radiologică cavitară/nodulară. Notă. Este obligatoriu examenul bronhoscopic, completat ulterior de examenul prin HRCT cu contrastare.
Abces pulmonar	• Tuse cu expectorații purulente în cantitate mare. • Imagine radiologică cavitară. • Leucocitoză. Notă. Necesită examen bronhoscopic, completat ulterior de examenul prin HRCT.
Astm bronșic	• Debutază preponderent în copilăria fragedă sau în adolescență. • Debutul frecvent precedat de alte semne atopice: dermatită atopică, rinită alergică etc. (marșul atopic). • Anamneza alergologică pozitivă la membrii familiei. • Prevalează accesile nocturne și/sau matinale. • Eozinofilie sangvină și/sau în spută. • Majorarea nivelului imunoglobulinei (Ig) E totale și/ sau Ig E specifice cu alergeni în serul sangvin. • La spirometrie - semne de obstrucție, reversibilă după administrarea preparatelor bronholitice. • Examen radiologic OCT: la debutul bolii - fără modificări, în evoluția îndelungată – semne de emfizem pulmonar,

Tabelul 12. Diagnosticul diferențial al complexului tuberculos primar în stadiul pneumonic cu pneumonia.

Criterii	Tuberculoza	Pneumonia
Debutul	Lent	Acut Precedează bronșita,
Temperatura	Subfebrilă, sau febrilă în orele serii. Diferența între seară și dimineață mai mare > de 1°C	Febrilă, de tip continuu
Tusea	Neînsemnată, cu expectorații mici	Pronunțată, cu expectorații sero-purulente
Contact cu bolnav de TB	Da	Nu
Starea generală	Frecvent satisfăcătoare	Gravă
Datele auscultative	Sărace	Raluri multiple

Localizarea procesului	Segmentele apicale, anterioare	Segmentele bazale, frecvent bilateral
Hemoleucograma	Leucocitoză moderată cu deviere spre stânga. Limfocitopenie. VSH puțin accelerată.	Leucocitoză pronunțată cu deviere spre stânga. VSH accelerată.
Xpert MBT/RIF Ultra	Pozitiv/Negativ	Negativ
BAAR în spută	Pozitiv/Negativ	Negativ
TCT	Pozitiv	-
IGRA	Pozitiv	Negativ
Tratamentul nespecific	Ineficient sau dinamica negativă a maladiiei	Dinamica maladiiei pozitivă

Tabelul 13. Diagnosticul diferențial al LCR.

Caracteristica LCR	Norma	Meningita TB	Meningita virală	Meningita bacteriană
Culoarea	Incolor	Incolor	Incolor	Galben-verzuie
Transparența	Transparent	Opalescent	Transparent	Turbure
Presiunea (mm H₂O)	80-200	250-300	250-300	400
Proteine (g/l)	0,15–0,33 (sau mai puțin de 1% din concentrația proteinelor serice)	1,0–4,0	0,66–1,0	1,0–5,0
Celule (1 ml)	5-7	200-700	300-900	1000–25000
limfocite	5	60–70%	80%	15%
neutrofile	2	30–40%	20%	85%
Glucoza (mmol/l)	3,3-4,4 mmol/l (sau $\geq$ 60% din concentrația glucozei plasmatice)	< 50% din concentrația glucozei plasmatice	norma	< 50% din concentrația glucozei plasmatice
Cloruri (g/l)	7,0 – 7,5	2,0 – 3,0	7,0	7,0
Reacția Pandy	0	+++	0/+	+++
Pânză de fibrină	Nu	Frecvent „pânză de păianjen”	Rar	Rar

Examenul microbiologic <i>M.tuberculosis</i>	Negativ	50% de cazuri pozitive	Negativ	Negativ
XpertMTB/RIF	Negativ	Pozitiv	Negativ	Negativ

Tabelul 14. Elemente de diagnostic diferențial în pleurezia TB.

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

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

Caseta 22. Pașii obligatorii în conduita pacientului cu TB [13, 14]

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

Algoritmul integrat de luare a deciziilor pentru tratamentul tuberculozei pulmonare la copii <10 ani [13, 14]

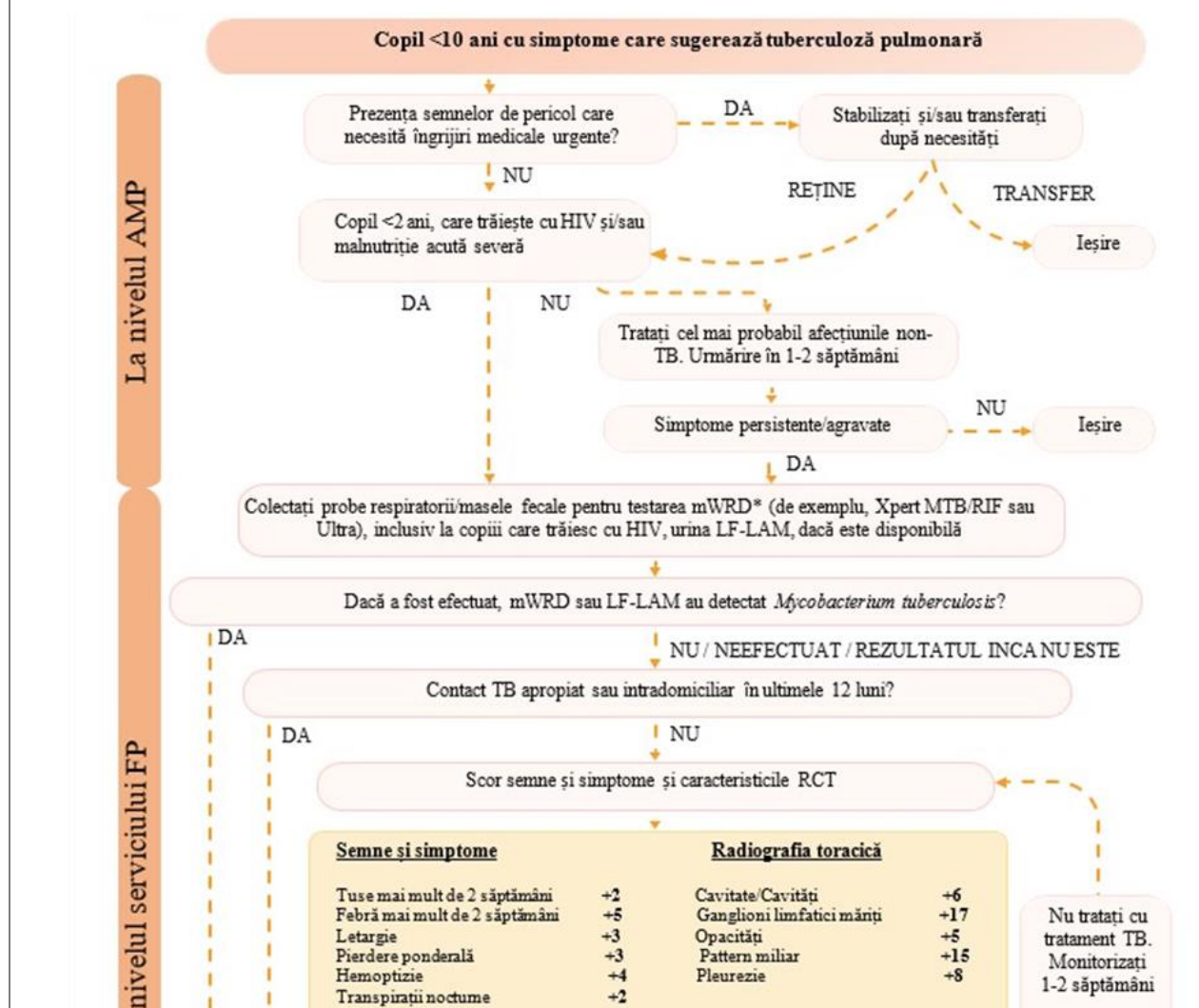
Algoritm integrat de decizie de tratament: Diagramă care alocă scoruri bazate pe dovezi caracteristicilor microbiologice, clinice și radiologice care permit medicilor să ia decizii cu privire la inițierea tratamentului TB la copii.

La copiii cu TB pulmonară prezumtivă care s-au adresat către instituțiile medicale, algoritmul integrat de luare a deciziilor pentru tratamentul tuberculozei pulmonare poate fi utilizați pentru a diagnostica TB pulmonară (*recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).

Note:

- TB prezumtivă se referă la o persoană care prezintă simptome și/sau semne care sugerează TB.
- Confirmarea bacteriologică trebuie căutată ca parte a algoritmilor cuprinzătoare de luare a deciziilor pentru tratamentul ori de câte ori este posibil, utilizând teste de diagnostic rapide recomandate de OMS pe specimene pediatrie adecvate (inclusiv scaun, aspirat nazofaringian, spută indusă sau expectorata sau aspirat gastric).
- Această recomandare intermediară va rămâne valabilă pentru o perioadă de 24 de luni de la publicarea acestor ghiduri, după care vor fi revizuite noi dovezi.

Diagrama 1. Algoritmul integrat de luare a deciziilor pentru tratamentul tuberculozei pulmonare la copii <10 ani



Pericol și semne prioritare de boală gravă sau probleme de sănătate la copiii cu vârsta sub 10 ani:

Vârsta <5 ani	Vârsta 5-9 ani	Toți copiii cu vârsta <1 ani
Semne de pericol (managementul integrat al bolilor copilăriei)		
Semne de pericol (triaj, evaluare și tratament de urgență)		
Semne de prioritate		
Gastrointestinale/circulatorii:		
• Nu pot mânca sau bea • Vomă • Semne de deshidratare severă (ochi înfundați, strângerea pielii revine foarte lent) • Paloare severă a palmelor		
Gastrointestinale/circulatorii:		
• Diaree cu oricare două semne de deshidratare severă (letargie, inconștiență, ochi înfundați, revenirea foarte lentă a pielii după ciupire)		
Semne de șoc (extremități cu timp de reumplere capilară > 3 secunde, puls slab și rapid) • Orice copil bolnav cu vârsta <2 luni		
• Febră mare (>39°C) • Paloare severă • Insuficiența respiratorie • Neliniștit, continuu iritabil, letargic • SAM		
Respirator:		
• Stridor • Saturație de oxigen <90%		
Respirator:		
• Respirație obstrucționată sau absentă • Detresă respiratorie severă		
Cianoză centrală		
Neurologic:		
• Convulsii • Letargie profundă, inconștiență		
Rigiditatea gâtului sau fontanele bombate		
Neurologic:		
• Comă (sau nivel redus de conștiență)		
Convulsii		

Dacă oricare dintre aceste semne este prezent, copilul trebuie stabilizat și îndrumat către un nivel superior de îngrijire, după caz. Odată stabilizat, copilul cu TB prezumtivă ar trebui să fie evaluat în continuare folosind algoritmul. Copiii cu TB prezumtivă sunt apoi stratificați în funcție de riscul lor de progresie rapidă a bolii TB:

- Copiii cu risc ridicat includ cei cu vârsta sub 2 ani, care trăiesc cu HIV sau cu MAS (definit ca scor Z greutate/înălțime mai mic de -3 abateri standard sau circumferința brațului mijlociu sub 115 mm). Pentru acești copii cu risc ridicat, o probă respiratorie (sputa expectorată sau indusă, probă de aspirație nazofaringiană, aspirat gastric sau masele fecale) trebuie colectată pentru examinarea prin test molecular de diagnostic rapid recomandat de OMS (de exemplu, Xpert MTB/RIF sau Xpert Ultra). Pentru copiii care trăiesc cu HIV, o probă de urină trebuie colectată și trimisă pentru testare LF-LAM. Dacă rezultatul Xpert sau LF-LAM este pozitiv, tratamentul TB trebuie început. Dacă Xpert sau LF-LAM nu sunt disponibile sau dacă rezultatul este negativ sau dacă va exista o întârziere înainte de a primi rezultatele, copiii cu risc ridicat trebuie să intre în următorul pas din algoritm.
- Copiii cu risc mai scăzut îi includ pe cei care nu au niciuna dintre caracteristicile de risc ridicat (adică un copil HIV negativ în vârstă de 2 ani sau mai mult, fără MAS). Acești copii trebuie mai întâi gestionați și tratați pentru diagnosticul cel mai probabil bazat pe semnele și simptomele prezente (de exemplu, astm, pneumonie, pertussis, malarie). Aceasta ar include de obicei un curs de antibiotice cu spectru larg și o evaluare clinică după 1-2 săptămâni. Dacă copilul are simptome persistente sau care se agravează atunci când este evaluat după 1-2 săptămâni, trebuie să furnizeze probele pentru testele moleculare de diagnostic rapid recomandate de OMS (de exemplu, Xpert MTB/RIF sau Xpert Ultra). Dacă Xpert este pozitiv, se inițiază tratamentul TB. Dacă Xpert este indisponibil sau negativ sau va exista o întârziere înainte de a primi rezultatul, copilul trebuie să intre în următorul pas din algoritm.
- Copiilor cu statut HIV necunoscut trebuie să li se ofere testarea la HIV rapidă însoțită de consiliere pre și post-test, în conformitate cu recomandările OMS pentru copiii cu prezumție de TB sau expunere la TB. Acest lucru permite plasarea copilului în grupul de risc adecvat pentru a informa managementul clinic, așa cum este descris mai sus.

Când se evaluează un copil utilizând algoritmul, sunt implementați următorii pași:

- În timpul examinării istoricului clinic, lucrătorul medical sau clinicianul trebuie să identifice dacă copilul a fost expus la o persoană cu TB pulmonară baciliferă (Xpert, frotiu sau cultură pozitivă) în ultimele 12 luni. Aceasta poate include expunerea în gospodărie sau expunerea apropiată a unei persoane în afara casei. Dacă copilul a fost expus la o persoană cu TB infecțioasă, copilul trebuie să înceapă imediat tratamentul TB.
 - Dacă nu există nici-o expunere la TB identificată, următorul pas este evaluarea caracteristicilor din partea galbenă a algoritmului folosind informațiile colectate în timpul istoricului clinic și al examinării fizice a copilului și radiografia cutiei toracice, dacă sunt disponibile. Când este prezentă o caracteristică, se notează punctajul corespunzător și se adună scorul:
- ✓ Algoritmul A este utilizat când radiografia cutiei toracice este disponibilă. Scorurile de la semne și simptome (partea din stânga a casetei galbene) și radiografia cutiei toracice (partea din dreapta a casetei galbene) sunt combinate. Radiografia cutiei toracice poate fi efectuată în orice moment al evaluării (în paralel cu sau după notarea semnelor și simptomelor din istoricul clinic și examenul fizic). Se adaugă scorurile din cele două părți ale casetei galbene. Decizia de a începe tratamentul se ia pe baza unui scor peste 10. Acest lucru poate fi realizat folosind doar partea din stânga a casetei galbene (istoric clinic și scorul examenului fizic) în așteptarea rezultatului radiografiei cutiei toracice sau luând în considerare rezultatul radiografiei cutiei toracice odată ce acesta este disponibil. Este recomandabil să faceți o radiografia cutiei toracice ca parte a evaluării, deoarece este un instrument important pentru a determina severitatea bolii și poate sprijini, de asemenea, un diagnostic alternativ.

În oricare dintre algoritmi, dacă scorul total al copilului este peste 10, copilul trebuie să înceapă tratamentul TB folosind un regim recomandat de OMS.

Dacă scorul este 10 sau mai mic, copilul nu trebuie să înceapă tratamentul TB, ci ar trebui să revină în 1-2 săptămâni pentru a fi supus unui istoric clinic și al examenului fizic repetat.

Exemplu de notare prin algoritm

- Dacă un copil are tuse mai mult de 2 săptămâni (+2 puncte), letargie (+3 puncte), tahicardie (+2 puncte) și niciuna dintre caracteristicile radiologice menționate pe radiografia cutiei toracice (cavități, ganglioni limfatici măriți, opacități, desen miliar) sau efuziuni), copilului i se atribuie 7 puncte și nu trebuie să înceapă tratamentul TB. Copilul trebuie tratat pentru cel mai probabil diagnostic alternativ și reevaluat în 1-2 săptămâni.
- Dacă un copil are scădere în greutate (+3 puncte), ganglioni limfatici măriți (+4 puncte) și opacități la radiografia cutiei toracice (+5 puncte), copilului i se atribuie 12 puncte și trebuie să înceapă tratamentul TB.

Când s-a luat decizia de a trata TB lucrătorii medicali trebuie să finalizeze două evaluări suplimentare pentru a informa alegerea regimului de tratament:

- Evaluarea factorilor de risc pentru copilul cu TB DR: TB DR trebuie luată în considerare atunci când există:
 1. contact cu o persoană confirmată sau presupusă cu TB DR;
 2. un răspuns slab la tratamentul cu antituberculoase de primă linie după 2-3 luni; sau
 3. tratament TB anterior în ultimele 12 luni.

Copiii cu factori de risc pentru TB DR ar trebui să fie îndrumați la nivelul adecvat de îngrijire, după cum este necesar.

- Determinarea dacă copilul are TB activă severă sau non-severă pentru a informa alegerea regimului de tratament: TB pulmonară non-severă este definită ca TB a ganglionilor limfatici intratoracici fără obstrucție a căilor respiratorii; și revărsat pleural TB necomplicat sau boală paucibacilară, non-cavitară limitată la un lob al plămânilor și fără pattern miliar. Copiii cu TB non-severă, presupusă susceptibilă la medicamente, trebuie să primească un regim de tratament de 4 luni.

Definițiile simptomelor sugestive pentru TB pulmonară incluse în algoritmi de decizie de tratament:

- Tuse: tuse persistentă, neîncetată timp de 2 săptămâni sau mai mult.
- Febră: febră persistentă timp de 2 săptămâni sau mai mult (scorul din algoritm se bazează pe durata febrei, conform anamnezei, mai degrabă decât pe temperatura reală la examinare).
- Letargie: letargie persistentă inexplicabilă sau scăderea activității raportate de părinte sau îngrijitor.
- Pierdere ponderală: scădere de peste 5% în greutate în comparație cu cea mai mare greutate înregistrată în ultimele 3 luni sau eșecul de a se dezvolta (abatere clară de la traiectoria anterioară de creștere sau încrucișarea documentată a liniilor de percentile în ultimele 3 luni sau scorul Z greutate/înălțime de -2 sau mai puțin, sau scorul Z greutate/înălțime de -2 sau mai puțin în absența informațiilor despre traiectoria anterioară sau recentă de creștere).
- Hemoptizie: expectorație de sânge sau spută cu nuanțe de sânge. Acesta este un simptom foarte rar la copiii cu vârsta sub 10 ani și trebuie distins cu atenție de sângele de la un copil în urma unei sângerări nazale.
- Transpirații nocturne: transpirație excesivă pe timp de noapte care umezește patul sau hainele.
- Ganglioni limfatici umflați: ganglioni limfatici nedureroși, măriți în volum, cervicali, submandibulari sau axilari.
- Tahicardie la:
 - ✓ copii cu vârsta sub 2 luni: ritm cardiac peste 160 bătăi/minut;
 - ✓ copii cu vârsta cuprinsă între 2-12 luni: ritm cardiac peste 150 bătăi/minut;
 - ✓ copii cu vârsta cuprinsă între 12 luni și 5 ani: ritm cardiac peste 140 bătăi/minut;
 - ✓ copii cu vârsta peste 5 ani: ritm cardiac peste 120 bătăi/minut.
- Tahipnee la:
 - ✓ copii sub 2 luni: frecvență respiratorie peste 60/minut;
 - ✓ copii de 2-12 luni: frecvență respiratorie peste 50/minut;
 - ✓ copii cu vârsta cuprinsă între 12 luni și 5 ani: frecvență respiratorie peste 40/minut;
 - ✓ copii peste 5 ani: frecvență respiratorie peste 30/minut.

Când un copil sau adolescent este diagnosticat cu TB sau s-a luat o decizie de a începe tratamentul TB, trebuie depuse eforturi pentru a detecta cazul sursă (dacă nu a fost deja identificat), alte persoane cu TB nediagnosticată din gospodărie și persoanele, eligibil pentru TPT.

C.2.4.5. Criteriile de spitalizare.

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

Criterii pentru spitalizare	Criterii pentru externare
• Copiii care prezintă semne de pericol IMCI (Managementul integrat al bolilor la copii) trebuie referiți pentru spitalizare imediată; • Malnutriție severă (pentru reabilitare nutrițională); • Forma atipică TB la copii cu semne de pneumonie severă (vezi definiții); • Comorbidități (de exemplu, anemie severă); • Copil sau adolescent care trăiește cu HIV (trimitere după necesități pentru TARV și tratament preventiv cu Sulfametoxazol + Trimetoprim; spitalizare pentru boli severe asociate HIV); • Motive sociale sau logistice care ar putea afecta aderența la tratament în baza evaluării asistentului social conform managementului de caz a copilului în dificultate; • Nou-născutul cu greutatea mai mică de 4 kg; • Reacții adverse severe la tratamentul antituberculos	• Nu mai puțin de 14 zile de tratament regulat au dus la o îmbunătățire clinică în cazul pacienților inițial cu microscopia sputei negativă; • 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; • 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). https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5058886/
Internarea bolnavilor se va realiza în:	Prin intermediul:
Instituția medicală:	
• Secția copii a IMSP SCMF mun. Chișinău.	• Secția consultativă a IMSP IFP „Chiril Draganiuc”.
Notă. • 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 http://simetb.ifp.md/Download/oficial_docs/Ordin_MS_2022_05_11_nr_432_implementare_PNCTB.pdf	

Frecventarea instituțiilor (pre) școlare:

- 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.
- 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 23. 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 24. 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 25. Particularitățile schemei terapeutice la copil [9, 13, 14, 26].

- 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 26. 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 27. Durata tratamentului medicamentos [13, 14, 21, 22].

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

Caseta 28. 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**

Tabelul 16. 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 ^a	
	Faza intensivă	Faza de continuare
Sugari cu vârsta < 3 luni sau cu greutatea < 3 kg		
TB pulmonară de orice gravitate	2HRZ sau 2HRZE	4HR
Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 luni și <12 ani		
TB pulmonară non-severă	2HRZ sau 2HRZE	2HR ^b
TB pulmonară severă	2HRZE ^b	4HR
Adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și <16 ani		
TB pulmonară non-severă	2HRZ sau 2HRZE	2HR
TB pulmonară severă	2HRZE ^c	4HR
TB pulmonară de orice severitate	2HPZM	2HPM
Adolescenți cu vârsta cuprinsă între 16 și <20 ani		
TB pulmonară de orice severitate	2HRZE ^d	4HR
TB pulmonară de orice severitate	2HPZM ^e	2HPM
^a 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. ^b 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. ^c Acest regim se aplică indiferent de prevalența HIV și de prevalența rezistenței la Isoniazidum*. ^d Acest regim se aplică adolescenților mai în vârstă, indiferent de severitatea bolii, prevalența HIV și prevalența rezistenței la Isoniazidum*. ^e 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		

Caseta 29. 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 30. 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 copii și adolescenți 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 17. Regimuri de tratament pentru TB extrapulmonară

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

^a 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.

^b Aceasta include toate formele de TB extrapulmonară, cu excepția TB ganglionilor limfatici periferici, meningita tuberculoasă și TB osteoarticulară.

^c Aceasta include toate formele de TB care implică SNC.

Tabelul 18. Doze recomandate de medicamente antituberculoase de primă linie pentru utilizare la copii și adolescenți tineri cu vârsta cuprinsă între 0 și 14 ani (excluzând meningita tuberculoasă)

P r e p a r a t e l e 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 19. Doza recomandată în funcție de greutate pentru copii și adolescenți cu o greutate de peste 25 kg utilizând preparatele combinate cu doza 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 20. 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 ^a
50-<65	300 mg	1200 mg	400 mg	1500-1600 mg ^a
>65	300 mg	1200 mg	400 mg	2000 mg

^a Doza depinde de utilizarea comprimatelor Z de 400 mg sau 500 mg.

Tabelul 21. 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 31. 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 32. 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 reparația noilor simptome sugestive TB, apariția reacțiilor adverse sau întreruperilor de tratament cu raportare imediată MF și/sau FP.

C.2.5.1.1. Monitorizarea tratamentului TB sensibilă.

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

Caseta 33. Criterii de evaluare a tratamentului antituberculos la copii.

- Toți copiii și adolescenții care inițiază tratamentul TB trebuie să fie supuși unei evaluări de monitorizare cel puțin la următoarele intervale:
 - ✓ **Copii și adolescenți HIV negativi:** la 2 săptămâni și 4 săptămâni după începerea tratamentului, la sfârșitul fazei intensive (după 2 luni) și apoi la fiecare 2 luni până la finalizarea tratamentului la 4 luni sau 6 luni (în funcție de regimul utilizat).
 - ✓ **Copii și adolescenți care trăiesc cu HIV:** la 2 săptămâni și 4 săptămâni după începerea tratamentului, apoi în fiecare lună până la finalizarea tratamentului la 4 luni sau 6 luni (în funcție de regimul utilizat). Copiii care trăiesc cu HIV în stadiu avansat trebuie monitorizați mai frecvent în conformitate cu recomandările existente pentru HIV avansată.
 - ✓ Cerințele de monitorizare clinică pentru regimul mai scurt sunt aceleași ca și pentru regimul de 6 luni. Rezultatele tratamentului sunt determinate la sfârșitul tratamentului, la 4 luni pentru regimul scurt și la 6 luni pentru regimul standard. Definiția finalizării cu succes a tratamentului ia în considerare faptul că numărul așteptat de doze este redus în regimul mai scurt.

Evaluarea trebuie să includă, cel puțin:

- ✓ evaluarea simptomelor;
- ✓ evaluarea aderenței pacienților la tratament;
- ✓ apariția reacțiilor adverse;
- ✓ măsurarea masei corporale.
- Dozele trebuie ajustate la orice creștere în greutate.
- Aderarea trebuie să fie evaluată prin revizuirea fișei de tratament.
- Probele de spută de monitorizare pentru microscopia frotiului la 2 luni după inițierea tratamentului și la finalizarea tratamentului pot fi colectate de la orice copil care a fost Xpert MTB/RIF-pozitiv, Xpert Ultra-pozitiv, frotiu-pozitiv sau cultură pozitivă la diagnostic. Dacă un frotiu de monitorizare este pozitiv, pacientul trebuie să efectueze investigații suplimentare pentru a evalua rezistența la medicamente (Xpert MTB/RIF sau Ultra, cultura TB și TSM sau teste moleculare pentru rezistența la medicamente) și alte cauze ale răspunsului slab la tratament. La copiii care nu pot expectora, nu este necesară repetarea probei la sfârșitul tratamentului dacă specimenul recoltat la 2 luni este negativ.
- Repetarea recoltării probelor la 2 luni la copiii cu TB neconfirmată nu este indicată decât dacă există un răspuns clinic inadecvat fără ameliorare simptomatică și nutrițională.
- Un copil care nu răspunde la tratamentul anti-TB necesită evaluare mai departe. Acest copil poate avea TB drogerezistentă, o complicație neobișnuită a TB pulmonare, o boală pulmonară de altă etiologie sau probleme cu aderența la tratament.
- Monitorizarea radiologică nu este necesară dacă copilul răspunde bine la tratamentul TB. Copiii au de obicei un răspuns radiografic lent la tratament și pot avea anomalii radiografice persistente chiar și după finalizarea tratamentului, dar acest lucru nu înseamnă că nu răspund la tratament.

Tabelul 22. 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	• La inițierea tratamentului • La finele fazei intensive • La finele tratamentului Notă. În unele cazuri, la necesitate, după indicații medicale, în funcție de severitatea și dinamica procesului.
Monitorizarea și înregistrarea reacțiilor adverse	Instruirea pacienților și a personalului care asigură DOT întru recunoașterea simptomelor reacțiilor adverse și comunicării la apariția acestora medicului MF și/sau FP.

Tabelul 23. Monitorizarea microbiologică.

Luna 1. • Examenul microscopic (2 microscopii) • În caz că rezultatul la microscopie va fi negativ, se va efectua examenul prin metoda culturală (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 2. • 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 progresează, atunci se va proceda ca în cazul examenului microscopic pozitiv.

C.2.5.1.2. Monitorizarea reacțiilor adverse la medicamentele antituberculoase.

Caseta 34. Supravegherea reacțiilor adverse.

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

Caseta 35. Principii generale ale monitorizării reacțiilor adverse la medicamentele antituberculoase.

- Riscurile și beneficiile fiecărui medicament trebuie să fie luate în considerație la prescrierea unui regim de tratament. Persoanele care monitorizează tratamentul antituberculos trebuie să fie instruite în recunoașterea reacțiilor adverse și informarea imediată a medicului despre acestea.
- Monitorizarea clinică privind reacțiile adverse trebuie făcută la fiecare vizită. Investigații speciale să fac în funcție de profilul reacțiilor adverse ale medicamentelor utilizate.
- Cea mai frecventă reacție adversă este dezvoltarea hepatotoxicității, care poate fi cauzată de Isoniazidum*, Rifampicinum* sau Pyrazinamidum. Mărirea ușoară asimptomatică a enzimelor hepatice serice (până la cinci ori mai mare decât valorile normale) nu este o indicație de a stopa tratamentul. Cu toate acestea, apariția sensibilității hepatice, hepatomegaliei sau icterului trebuie să determine o investigație a nivelelor serice ale enzimelor hepatice și sistarea imediată a tuturor medicamentelor cu potențial hepatotoxic.
- 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.

Tabelul 24. Managementul întreruperii tratamentului la copii și adolescenți aflați în tratamentul tuberculozei sensibile la medicamente [13, 14, 26].

Faza de întrerupere a tratamentului	Detalii despre întrerupere	Management
Faza intensivă		
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
Faza de continuare (regim de 4 luni 2HRZ(E)/2HR)		
Faza de continuare (regim de 4 luni)	Completat >80% din doze în decurs de 8	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
Faza de continuare (regim de 6 luni 2HRZE/4HR)		
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 36. Tactici de tratament al tuberculozei cu localizare extrapulmonară [13, 14].

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 37. 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

Caseta 38. 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 [9, 13, 14, 24, 25, 26].

Caseta 39. Tuberculoza drogrezistentă: principii generale.

- Tuberculoza drogrezistentă include cazurile cu tuberculoză monorezistentă, polirezistentă, multidrogrezistentă, rezistență extinsă.
- Pentru diagnosticul la timp al TB MDR la copii, este necesar un nivel ridicat de vigilență clinică.
- Dacă un copil prezintă simptome / semne / modificări pe radiografie care indică TB și a avut, de asemenea, contact cu un pacient cu TB MDR, un copil trebuie considerat un pacient cu probabilitate ridicată de TB MDR.
- Factorii de risc pentru posibila TB MDR includ tratamentul anterior (în special în ultimele 12 luni), eșecul terapeutic cu medicamentele de primă linie la 2 sau 3 luni de la inițierea tratamentului (dacă nu există suspiciune de sindrom de refacere a imunității), contactul cu un pacient TB care a decedat de TB sau eșec terapeutic.
- Tratamentul trebuie efectuat și în absența confirmării bacteriologice.
- În cazul TB MDR probabile, regimul de tratament trebuie să fie în concordanță cu rezultatele examinării al sensibilității sursei de infecție.
- Pentru a obține un rezultat pozitiv, este crucială inițierea tratamentului cât mai curând posibil.
- Deciziile privind inițierea tratamentului, modificarea schemei/regimului și evaluarea cazului cu TB DR vor fi luate de către Comitetul de Management al TB DR (anexa 17).

Diagnosticarea TB MDR la copii.

- Diagnosticarea TB MDR la copii este dificilă și necesită multă vigilență față de această boală. 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/

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

Caseta 40. Tratamentul tuberculozei rezistente la Isoniazidum* (Hr-TB) [14].

- La pacienții cu tuberculoză confirmată, sensibilă la Rifampicinum* și rezistentă la Isoniazidum*, se recomandă tratamentul cu **Rifampicinum***, **Ethambutolum**, **Pyrazinamidum** și **Levofloxacinum** pentru o durată de 6 luni (recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului).
- La pacienții cu tuberculoză confirmată, sensibilă la Rifampicinum* și rezistentă la Isoniazidum*, nu se recomandă adăugarea Streptomycinum* sau a altor agenți injectabili la regimul de tratament (recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului).
- Dacă Levofloxacinum nu poate fi utilizată din cauza toxicității sau a rezistenței, pacientului i se poate administra 6 (H) REZ ca alternativă.
- Spre deosebire de regimurile pentru TB sensibilă la medicamente și TB MDR, regimul de tratament Hr-TB recomandat nu are fază intensivă și fază de continuare.
- Atunci când este suspectată sau confirmată o rezistență suplimentară (de exemplu, atât la fluoroquinolone, cât și la Pyrazinamidum), regimurile de tratament trebuie să fie selectate individual cu asociere de alte medicamente antituberculoase de linia a doua.

Prelungirea tratamentului peste 6 luni:

- ✓ La pacienții cu boală cavităară extinsă sau la pacienții cu conversia frotiului/culturii lentă;
- ✓ Trebuie de exclus dobândirea de rezistență suplimentară la Rifampicinum*, precum și la fluoroquinolone și Pyrazinamidum;

✓ Această categorie de pacienți necesită monitorizare atentă.

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

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 25. Scenarii de caz în Tuberculoza rezistentă la Isoniazidum* (Hr-TB) [24, 25].

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Regimul (H) REZ- Levofloxacinum se va administra numai la pacienții la care se confirmă rezistența la I• Isoniazidum* și rezistență la Rifampicinum* a fost exclusă.• Testarea rezistenței la fluorochinolone și la Pyrazinamidum, se realizează înainte de începerea tratamentului.• Atunci când este necesar, testarea rezistenței la Isoniazidum* va include, de asemenea, informații despre mutațiile specifice asociate cu rezistența la Isoniazidum* (katG sau |
|---|

Regimul de tratament pentru Hr-TB se va aplica în următoarele situații:	
Hr-TB este confirmată înainte de începerea tratamentului TB ✓ T r a t a m e n t u l c u (H) R E Z – Levofloxacinum este început imediat. ✓ Dacă este convingere despre existența Hr-TB (de exemplu, contacte strânse ale unui caz cu sursă Hr-TB confirmată), dar rezultatele DST sunt încă în curs, regimul poate fi introdus, în așteptarea confirmării de laborator a rezistenței la Isoniazidum*, atât timp cât rezistența la Rifampicinum* a fost exclusă în mod fiabil. ✓ În cazul în care rezultatele DST luate la început indică în cele din urmă susceptibilitate la Isoniazidum*, atunci Levofloxacinum este oprită și pacientul continuă tratamentul cu un regim 2HREZ / 4HR.	Hr-TB este confirmată după începerea tratamentului cu regimul 2HREZ / 4HR ✓ Aceasta include pacienții care au avut la început o rezistență la Isoniazidum* nediagnosticată sau care au dezvoltat rezistență la Isoniazidum* ulterior, în timpul tratamentului cu un regim de primă linie. ✓ În astfel de cazuri, testele moleculare rapide pentru rezistența la Rifampicinum* trebuie făcute (sau repetate). ✓ Odată ce rezistența la Rifampicinum* este exclusă, se administrează un curs complet de 6 luni de (H) REZ – Levofloxacinum. ✓ Durata este determinată de necesitatea administrării de Levofloxacinum timp de 6 luni, ceea ce implică, de regulă, că medicamentele de primă linie sunt luate mai mult decât aceasta. ✓ Când confirmarea rezistenței la Isoniazidum* ajunge cu întârziere (de exemplu, 5 luni într-un regim de 2 HREZ/ 4HR), decizia de a începe 6 luni de (H) REZ - Levofloxacinum în acel moment
Dacă se detectează rezistență la Rifampicinum*, pacientul trebuie inițiat pe un regim de tratament de TB MDR recomandat.	

Caseta 42. 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 fluoroquinolone 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

C.2.5.3.2. Tuberculoza multidrogrezistentă și tuberculoza cu rezistență extinsă [9, 13, 14, 24, 25, 26].

Caseta 43. 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.

Bolnavi TB cu risc major pentru TB DR/MDR	Persoane cu risc major pentru TB DR/MDR
- Eșec din retratament cu medicamente anti-TB de linia întâi. - Caz nou de tuberculoză care provine din contactul cu TB MDR. - Eșec din caz nou la tratament cu medicamente anti-TB de linia I. - Pacienții cu sputa BAAR pozitivă la a II-a sau a III-a lună de tratament. - Recidivele cu tuberculoză. - Pierduți din supraveghere pentru tratamentul anti-TB. - Tratament anterior cu întreruperi repetate. - Tratament anterior cu regim intermitent și/ sau inadecvat, scheme incomplete.	- Contații cu bolnavii TB DR/ MDR. - Persoane HIV-infectate. - Comorbidități care favorizează tranzitul intestinal rapid sau malabsorbția. - Rezidenți din cadrul instituțiilor cu prevalență înaltă la TB DR: al instituțiilor specializate FP, închisori, orfelinate, centre de plasament etc.

Notă. În cazul pacienților cu o probabilitate înaltă a TB MDR este necesară inițierea unui regim de tratament empiric pentru TB MDR.

Caseta 44. Clasificarea medicamentelor conform OMS [13, 14, 24, 25].

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

Imipenemum + Cilastatinum în combinație cu acidum clavulanicum	Ipm-Clm
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

- ^a 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.
- 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.
- 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.

Caseta 45. Recomandările OMS privind tratamentul copiilor și adolescenților cu TB MDR/RR [13, 14, 24, 25]:

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*

Caseta 46. 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 copii 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 cavitaților 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 47. 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. Prelungirea Bedaquilinum peste 6 luni poate fi luată în considerare la unele persoane fără alte opțiuni (de exemplu, cei cu rezistență la fluorochinolone 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 fluorochinolone 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 fluorochinolone sau boală severă care

Proces avansat

La copiii și adolescenții cu vârsta sub 15 ani, TB severă este de obicei definită prin prezența cavitațiilor 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 26. Posibile regimuri individualizate de tratament pentru TB MDR/RR la copii de toate vârstele și adolescenți, în funcție de rezistența la fluoroquinolone și severitatea bolii [13, 14]

Sensibilitatea la	Regim ^a	Medicamente adiționale
Sensibil la fluoroquinolone	Bdq-Lfx-Lzd-Cfz-(Cs)	Cs, Dlm, PAS, Eto ^{b,c} (E, Z) ^d
Rezistent la fluoroquinolone	Bdq-Lzd-Cfz-Cs- (Dlm) ^e	Dlm ^e , PAS, Eto ^{b,c} (E, Z) ^d
Rezistent la fluoroquinolonă și la Bedaquilinum (±Clofaziminum*)	Lzd-Cs-Dlm ^e -E-Z ^d	Mpm/Clav, Eto ^{b,c} , PAS ^c

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

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

^b Utilizați Ethionamidum* numai dacă copilul sau cazul sursă nu prezintă o mutație inhA cunoscută sau suspectată.

^c 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.

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

^e Când se administrează concomitent Delamanidum*și Cycloserinum*, este importantă monitorizarea efectelor secundare neuropsihiatrice.

Caseta 48. 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 osteomielita TB.

Caseta 49. 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 studiul 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 50. 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.

Tabelul 27. Pătrunderea în lichidul cefalorahidian a medicamentelor antituberculoase utilizate pentru tratamentul TB MDR/RR

Medicament Penetrarea în LCR

Levofloxacinum, Moxifloxacinum, Linezolidum, Cycloserinum*, Ethionamidum*, Meropenemum, Pyrazinamidum Penetrare bună

Isoniazidum* în prezența rezistenței la Isoniazidum*, Acidum paraaminosalicilic, Amikacinum Penetrare slabă, cu excepția prezenței inflamației meningeale

Ethambutolum Penetrare

Bedaquilinum, Delamanidum*, Clofaziminum* Date disponibile limitate

- Medicamentele care, în general, trebuie să aibă prioritate pentru tratamentul Meningitei TB MDR/RR datorită penetrării bune în LCR includ fluorochinolonele (Levofloxacinum, Moxifloxacinum), Linezolidum, Cycloserinum*/ Terizidonum* și Ethionamidum* (dacă este probabil să existe sensibilitate). Regimurile pentru persoanele cu Meningita tuberculoasă MDR/RR trebuie să includă în mod ideal cel puțin trei medicamente cu o bună penetrare în LCR; apoi trebuie adăugate medicamente suplimentare urmând principiile descrise mai sus pentru a construi un regim care să ia în considerare severitatea bolii. De exemplu, adăugarea Bedaquilinum trebuie luată în considerare dacă există boală pulmonară în plus față de boala SNC.
- Deși durate mai scurte de Linezolidum pot fi adecvate în multe cazuri de TB pulmonară MDR/RR, tratarea Meningitei tuberculoase MDR/RR cu Linezolidum pe durate mai lungi, inclusiv posibil pe toată durata tratamentului, este recomandabilă dacă este tolerată, având în vedere penetrare bună în LCR și lipsa altor opțiuni de tratament bune.
- Majoritatea celorlalte forme de TB extrapulmonară MDR/RR pot fi tratate în mod similar cu TB pulmonară MDR/RR folosind regimul lung. TB osteoarticulară MDR/RR (inclusiv coloanei vertebrale) este tratată de obicei cel puțin 18 luni din cauza incertitudinii privind penetrarea în oase a medicamentelor antituberculoase și deoarece acest tip de boală

Caseta 51. 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

Caseta 52. Dozarea și forma medicamentoasă a preparatelor de linia a doua pentru TB la copii și adolescenți tineri

Dozare:

- Clofaziminum*, Bedaquilinum și Delamanidum* pentru copii și adolescenți cu vârsta sub 15 ani a fost actualizată în 2021 în urma unei reuniuni de consultare a experților convocate de OMS. Aceste recomandări de dozare sunt incluse în Anexa 8 și pot fi actualizate pe măsură ce apar dovezi, în special pentru cele mai tinere grupe de vârstă, pentru care există dovezi foarte limitate.
- Monitorizarea lunară a masei corporale este deosebit de importantă la copii și adolescenți, cu ajustarea dozelor pe măsură ce copiii cresc în greutate.
- Biodisponibilitatea (absorbția) Bedaquilinum, Delamanidum* și Clofaziminum* se îmbunătățește semnificativ atunci când sunt administrate cu alimente, în special mese bogate în grăsimi și, prin urmare, acestea trebuie administrate cu alimente ori de câte ori este posibil.
- Delamanidum* se recomandă a fi administrat separat în timp (ideal 1 oră) de alte medicamente, inclusiv medicamentele TB și TARV, pentru a evita potențialele efecte negative asupra absorbției Delamanidum*.

Forme medicamentoase:

- Au fost dezvoltate forme medicamentoase dispersabile prietenoase pentru copii ale multor medicamente antituberculoase de linia a doua, inclusiv Bedaquilinum 20 mg, Delamanidum* 25 mg, Levofloxacinum 100 mg, Moxifloxacinum 100 mg, Pyrazinamidum 150 mg, Ethambutolum 100 mg, Isoniazidum* 100 mg, Ethionamidum* 125 mg și Cycloserinum* minicapsules 125 mg. Instrucțiuni practice pentru utilizarea lor au fost elaborate de Proiectul Sentinel privind rezistența la medicamente pentru copii.
- Este în curs de dezvoltare un comprimat dispersabil de Linezolidum 150 mg.
- Pentru Clofaziminum*, o formă de comprimat de 50 mg care poate fi dizolvată în apă în 2-5 minute poate fi mai ușor de administrat copiilor mici decât formula de capsulă cu gel moale.
- Indisponibilitatea formelor medicamentoase prietenoase copiilor nu trebuie să fie o barieră în tratarea copiilor cu TB MDR/RR. Deși nu sunt ideale, formele medicamentoase pentru adulți manipulate (divizate, zdrobite sau dizolvate) pot fi utilizate dacă alte opțiuni nu sunt disponibile, mai ales când există date despre bioechivalența lor.
- Comprimatele de Bedaquilinum pentru adulți (100 mg) zdrobite și dizolvate în apă s-au dovedit a fi bioechivalente cu comprimatele înghițite întregi și pot fi utilizate pentru tratarea TB MDR/RR la copii dacă forma comprimatelor dispersabile de Bedaquilinum nu este disponibilă sau pentru a facilita administrarea la copii, care nu pot înghiți tablete întregi. De asemenea, este posibil să se pregătească forme medicamentoase lichide extemporanee de Bedaquilinum care conțin zahăr și fără zahăr folosind forma medicamentoasă pentru adulți de 100 mg (proiectul Benefit Kids, date nepublicate).
- Pentru copii și alte persoane care nu pot înghiți comprimate întregi, un studiu de farmacocinetică și biodisponibilitate a arătat că comprimata adultă de 50 mg de Delamanidum* poate fi dispersată în apă cu o biodisponibilitate similară cu cea a comprimatelor întregi (proiect Benefit Kids, date nepublicate). Este posibil să se pregătească forme medicamentoase lichide extemporanee de Delamanidum* care conțin zahăr și fără zahăr folosind tableta de 50 mg pentru adulți (proiect Benefit Kids, date nepublicate). Datele

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 28. Monitorizarea tratamentului TB MDR/XDR [13, 14, 24, 25].

Monitorizarea	Frecvența recomandată
Monitorizarea clinică	În timpul fazei intensive – ZILNIC , dacă pacientul este spitalizat și, cel puțin o dată pe săptămână, dacă urmează tratament în condiții de ambulator, până când tratamentul va fi bine tolerat de către pacient (stabilizat). După ce pacientul este stabilizat - de 2 ori pe lună sau lunar. În timpul fazei de continuare – lunar și la necesitate, în caz de indicații medicale.
Aderența la tratament și toleranța	Se va aprecia zilnic de către personalul care asigură DOT/VST sau de către medic, după caz. Personalul care asigură zilnic tratamentul direct observat (DOT/VST), semnalează medicului MF și/sau FP despre orice probleme medicale apărute la pacient între consulturi.
Monitorizarea microbiologică	Se va efectua lunar, pe toată perioada tratamentului: • Examenul sputei prin microscopie (2 probe) • Examenul sputei prin GeneXpert MTB/XDR – 1 test • Examenul prin cultură la microscopia negativă, se va efectua examenul prin cultură pe medii solide (metoda LJ- 2 teste). • Examenul prin cultură la microscopia pozitivă, se va efectua examenul prin cultură pe medii lichide (metoda BACTEC MGIT- 2 teste). • TSM pentru medicamentele anti-TB de linia II și preparatele noi se va efectua din fiecare cultură pozitivă. • Dacă pacientul este cu scheme scurte de tratament se vor testa preparatele noi și FQ-nele. • Restul preparatelor de linia 2, se vor testa doar la indicație, pentru supravegherea rezistenței medicamentoase la nivel
Exame paraclinice	Vezi tabelul 20
Evaluarea masei corporale	La inițierea tratamentului, apoi lunar (sau la fiecare vizită la medic sau la necesitate, după caz).
Evaluarea înălțimii	La inițierea tratamentului (pentru aprecierea IMC).
Monitorizarea radiologică	La inițierea tratamentului. La fiecare 3 luni pe toată durata tratamentului.
Monitorizarea și înregistrarea reacțiilor adverse	Instruirea pacienților și a personalului medical pentru recunoașterea simptomelor reacțiilor adverse și comunicării medicului MF și/sau FP despre apariția acestora.

Caseta 53. Definiția conversiei și reversiei.

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

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

Tabelul 29. 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 ¹	.	.	.	.	.	.	.						
Testarea acuității vizuale	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
Testarea percepției culorilor ²	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
Examen radiologic al toracelui ³	.			.			.						
Examen bacteriologic la MBT cu TSM ⁴	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		
Nivelul creatininei și potasiu ¹	.	.	.	.	.	.	.						
TSH, T4 ⁵	.			.			.	.	.	.	.	.	
Hemoleucograma ⁶	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
Testarea funcției hepatice (AST, ALT, bilirubina tot.)	.			.			.	.	.	.	.		
ECG cu QTc interval	.	.	.	.	.	.	.						
Consiliere psihosocială și suport pentru aderență	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
Copii HIV infectați													
Holesterin ⁸	.						.				.	.	
CD4 și încărcătură virală pentru HIV infectați	.						.				.	.	

Notă:

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

²În caz de administrare a Ethambutolum

³În cazul proceselor pulmonare

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

⁵Dacă primește Ethionamidum*, Protionamidum* sau PAS

⁶Dacă primește Linezolidum sau este infectat cu HIV

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

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 pediatrice 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 „tumbling 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 vomele 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.

Tabelul 30. Particularitățile de monitorizare în cazul tratamentului cu preparate de linia II (în ordine alfabetică) [13, 14, 24, 25].

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

Ethambutolum	Acuitatea vizuală, perceperea culorilor	
Ethionamidum*/ Protionamidum*	Funcția hepatică, TSH, T4	
Isoniazidum*	Funcția hepatică, neuropatia periferică	De administrat vitamina B6
Levofloxacinum	Electroliții serici, ECG cu interval QTcF.	Poate provoca prelungirea intervalului QTcF (mai scurt ca în cazul Moxifloxacinum)
Lonezolida	Percepția culorilor, acuitatea vizuală, formula hemoleucocitară desfășurată, neuropatia periferică.	
Moxifloxacinum	Electroliții serici, ECG cu interval QTcF.	Poate provoca prelungirea intervalului QTcF (mai pronunțat Levofloxacinum).
PAS	Funcția hepatică, electroliții serici, TSH, T4	
Pyrazinamidum	Funcția hepatică	

Tabelul 31. Criterii de evaluare a gravității tulburărilor hematologice.

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

Tabelul 32. Identificarea și managementul reacțiilor adverse.

Tipul reacției adverse	Preparatul medicamentos incriminat	Diagnostic	Management
Hepatotoxicitate	Pyrazinamidum, Rifampicinum*, Ethionamidum*, Protionamidum * Bedaquilinum, PAS, Clofaziminum*, Delamanidum*	Palparea ficatului, inspectarea tegumentelor, probele ficatului.	Stoparea tratamentului dacă ALT/AST > 5 sau peste limita superioară a normei; Așteptați recuperarea funcției hepatice; Reîncepeți să luați medicamentele, introducându-le pe rând, verificând funcția hepatică la fiecare două zile înainte de a adăuga un medicament nou. Mai întâi trebuie adăugate medicamente care mai puțin provoacă hepatotoxicitate: E-Cfz-Lzd, Mfx / Lfx, Dlm. Apoi, adăugați medicamente mai hepatotoxice pe rând, la fiecare trei zile: Bdq, Eto-H-Z, monitorizând funcția hepatică după adăugarea fiecărui medicament pentru a determina medicamentul care provoacă
Deregări vizuale	Ethambutolum, Linezolidum	Testarea acuității vizuale regulate (inițial și apoi lunar) cu ajutorul diagramei Snellen și Ishihara (sau prin alte metode adecvate, inclusiv și capacitatea de a fixa privirea și de a urmări obiectul la copii cu vârsta sub doi ani, și tabelul cu caractere pentru copii cu vârsta cuprinsă între 3	Stoparea administrării Ethambutolum și Linezolidum (excluderea din scheme de tratament). Se solicită consultația specialistului oftalmolog pentru evaluare și concretizarea tacticii de tratament ulterior. Dacă nu sunt identificate alte cauze ale pierderii vederii, administrarea Linezolidum trebuie întreruptă și va mai fi inițiat din nou. Inițierea administrării de Prednisolonum (1mg/kg/zi) și corijarea schemei de tratament. Notă: Acuitatea vizuală și starea nervului optic la copii trebuie verificată la începutul tratamentului și repetată lunar, pe întreaga perioadă de administrare a Linezolidum.
Anemia	Linezolidum	Monitorizarea lunară a hemoleucogram ei desfășurate.	Dacă anemia este categorizată moderată – severă, se recomandă de a sista tratamentul cu Linezolidum până la normalizarea valorilor hemoglobinei. Ar putea fi reluat cu doză mai mică decât cea recomandată (10 mg/kg o dată pe zi). În cazul copiilor se recomandă cure

Trombocitopenia	Linezolidum	Monitorizarea lunară a hemoleucogram ei desfășurate.	Dacă trombocitopenia este categorizată moderată-severă, se recomandă de a sista tratamentul cu Linezolidum până la normalizarea valorii trombocitelor. Ar putea fi reluat cu doză mai mică decât cea recomandată (10 mg/kg o dată pe zi). În cazul copiilor se recomandă cure mai scurte de Linezolidum.
Leucopenia	Linezolidum	Monitorizarea lunară a hemoleucogram ei desfășurate.	Dacă leucopenia este categorizată moderată - severă, se recomandă de a sista tratamentul cu Linezolidum până la normalizarea valorii leucocitelor. Ar putea fi reluat cu doză mai mică decât cea recomandată (10 mg/kg o dată pe zi). În cazul copiilor se recomandă cure scurte de Linezolidum.
Dereglări de auz	Amikacinum, Streptomycinum *	Audiometrie	Opriți medicamentul injectabil dacă pierderea auzului > 26 dB (gradul 1), substituind cu un medicament alternativ. Medicamentele injectabile nu trebuie utilizate dacă acuitatea auditivă nu
Disfuncția glandei tiroide	Ethionamidum*, Protionamidum *, PAS	Teste sanguine regulate (TSH); manifestări clinice de hipotiriodism sau mărire în dimensiuni a glandei tiroide	Administrare de L-Tiroxină dacă (a) este diagnosticat hipotiriodismul clinic sau (b) a crescut valoarea TSH și a scăzut FT4 (tiroxina liberă). La copii, tiroxina este excretată mai repede decât la adulți, deci pot avea nevoie de doze mai mari de substituit Copii (4-15 ani): 4 mcg/kg/zi (200 mcg - doză maximă). Copii (1-3 ani): 10-15 mcg/kg/zi (200 mcg - doză maximă). Monitorizarea TSH lunar și creșterea dozei cu 25 mcg până când TSH se normalizează (TSH <5mIU/L). În cazul în care a crescut repetat TSH și FT4 este în limitele normei de repetat testul peste o lună. Disfuncția tiroidiană se rezolvă după întreruperea tratamentului. Înlocuirea hormonilor trebuie să continue cel puțin 2 - 3 luni după finisarea tratamentului DR-TB completat.

D i s b a l a n ț ă electrolitică	Amikacinum, Streptomycinum *, Kanamycinum*, Capreomycinum *	Teste sanguine regulate (potasiu)	Dacă valorile potasiului sunt scăzute, se recomandă administrarea potasiului peroral, recomandabilă fiind asocierea magneziului. Dacă potasiul < 2,5 meq se recomandă internarea pacientului, cu administrarea potasiului i.v.
I n s u f i c i e n ț ă renală	Amikacinum, Streptomycinum *	Teste sanguine regulate (potasiu), simptome de hiperpotasemie	Dacă crește creatinina sau valorile potasiului: excluderea din administrare și substituirea cu un alt medicament permis; se recomandă administrarea dozei de trei ori pe săptămână sau reducerea acesteia.
E r u p ț i e cutanată severă (S i n d r o m S t e v e n s - Johnson)	Orice medicament, deși unele sunt mai susceptibile de a provoca erupții cutanate, de exemplu	Erupție cutanată severă	Stoparea tratamentului. De așteptat până când situația clinică se va îmbunătăți, apoi se vor reintroduce medicamentele unul după altul în mod succesiv, la fiecare 2 zile, monitorizând clinic pacientul.
Greața și voma	Ethionamidum*, Protionamidum * PAS	Clinic	De separat dozele de Ethionamidum*/Protionamidum* și PAS de celelalte medicamente, cu administrare seara; Reducerea dozei de Ethionamidum*/Protionamidum* și creșterea ulterioară până la doza completă timp de 2 săptămâni. Atenție la hepatotoxicitate, hepatită, pancreatită sau presiunea intracraniană crescută.
N e u r o p a t i a periferică	Isoniazidum*, Linezolidum, Cycloserinum* (mai rar)	Clinic	De asociat Pyridoxinum. În neuropatie evidentă, se va stopa administrarea Linezolidum sau Isoniazidum* și substituirea cu alte preparate. S-ar putea examina posibilitatea reintroducerii Linezolidum în doză mai mică (în cazul în care este principalul preparat din schema de tratament), cu monitorizare frecventă și să întreruperea administrării acestuia în cazul în care orice semne sau simptome progresează sau se repetă. În cazul copiilor este dificilă o astfel de monitorizare. Dar o cură mai scurtă de Linezolidum ar putea fi administrată la

Diareea	PAS	Clinic	Vor fi examinate și alte cauze și se va încuraja hidratarea; se va reduce doza; se va analiza substituirea preparatului. Se va asocia Loperamida pacientului care nu acuză febră și scaun cu sânge.
P r o b l e m e neuropsihiatrice	Terizidonum*, Cycloserinum*, Isoniazidum*, Levofloxacinum , Moxifloxacinum	Convulsii, cefalee, schimbări de comportament, depresie, tulburări de somn.	Verificarea dozei; Stoparea medicamentului incriminat; dacă simptomele persistă, reintroduceți preparatul anulat și stopați următorul medicament susceptibil; Dacă simptomele sunt severe sau persistente, stopați sau reduceți doza preparatelor susceptibile.
P r o b l e m e articulare	Pyrazinamidum, Levofloxacinum Moxifloxacinum	Clinic	Verificarea dozei; diminuarea dozei/ stoparea preparatului vinovat. Asocierea preparatelor antiinflamatoare. În cazul unei evoluții acute, cu hiperemie și hipertermie locală într-o articulație, de exclus alte patologii
Durere după injectare	Amikacinum, Streptomycinum *	Clinic	De adăugat anestezic local la medicamentele nominalizare (în volume egale); întreruperea injectării și înlocuirea cu un alt preparat; dacă durerea este severă, se recomandă divizarea dozei și administrarea separat a jumătate de doză în două locuri diferite.
Prelungirea QTc	Moxifloxacinum Bedaquilinum, Clofaziminum*, Delamanidum*	Monitorizare lunară a ECG. Atenționare la așa simptome precum: leșin, palpitații sau durere toracică severă. Intervalul QTc se consideră prelungit dacă este > 500msec sau >50msec și pacientul prezintă simptome.	ECG repetat; Verificarea electroliților și corectarea nivelului acestora la necesitate, cu repetarea testului. Verificarea medicamentelor auxiliare care ar putea prelungi intervalul QTc; Verificarea funcției gl. tiroide (în cazul hipotiroidismului se va trata corespunzător); De oprit tratamentul cu Moxifloxacinum și reevaluarea intervalului QTc; dacă este încă prelungit. De întrerupt Clofaziminum* sau Bedaquilinum.

Pigmentarea/ depigmentarea pielii	Clofaziminum*	Pe parcursul tratamentului pielea capătă o culoare maro sau portocalie închis și poate deveni foarte	De a asigura pacientul că în 2-3 luni după stoparea tratamentului culoarea pielii va reveni la normal Pielea uscată se va hidrata prin aplicare de creme.
--	---------------	--	--

Caseta 54. Monitorizarea nutriției pentru copiii cu TB MDR.

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

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

- Copiii cu TB MDR au nevoie de o dietă cu mai bogată în calorii comparativ cu copii sănătoși, din cauza metabolismului crescut în urma tratamentului antituberculos. Lipsa adaosului ponderal este un indicator precoce și clar că tratamentul TB MDR nu are succes.
- Vitaminele pot fi surse importante de micronutrienți esențiali, iar vitamina B6 trebuie administrată tuturor copiilor care beneficiază de tratament TB MDR. Aportul exagerat de vitamine ar putea crește încărcarea medicamentoasă la copil și, prin urmare va fi afectată absorbția lor.
- Se vor servi mai multe mese mici de-a lungul zilei. Mai multe mese în porții mici cu mai multe calorii pot ajuta copilul să crească în greutate mai repede. În special la cei care acuză

Tabelul 33. Noi definiții ale rezultatelor tratamentului TB atât pentru TB DR, cât și pentru TB sensibilă

Categorie	Descriere
Vindecăt	Pacientul cu TB pulmonară confirmată bacteriologic la începutul tratamentului, care a finalizat tratamentul conform PCN, cu dovezi de răspuns bacteriologic ^b și fără dovezi de eșec.
Tratament încheiat	Pacientul care a finalizat tratamentul conform PCN, al cărui rezultat nu corespunde definiției de vindecare sau eșec al tratamentului.
Eșec terapeutic	Pacientul al cărui regim de tratament trebuia întrerupt sau schimbat definitiv ^a la un nou regim sau strategie de tratament.

Categorie	Descriere
Pierdut din supraveghere	Pacientul care nu a început tratamentul sau al cărui tratament a fost întrerupt timp de 2 luni consecutive sau mai mult.
Deces	Pacientul care a decedat ^c înainte de începerea tratamentului sau în timpul tratamentului.
Neevaluat	Pacientul căruia nu i-a fost atribuit niciun rezultat al tratamentului. ^d
Succesul tratamentului	Suma vindecat și tratament încheiat.
<i>O definiție opțională propusă pentru utilizare numai în cercetarea operațională</i>	
Succes susținut al tratamentului	Persoana evaluată la 6 luni (pentru TB DR și TB sensibilă) și la 12 luni (doar pentru TB DR) după un tratament cu succes pentru TB, care este în viață și fără TB.

^a Motivele schimbării includ:

- nici un răspuns clinic și/sau nici un răspuns bacteriologic (vezi nota „b”);
- reacții adverse la medicamente; sau
- dovezi de rezistență suplimentară la medicamentele din regim.

^b „Răspunsul bacteriologic” se referă la conversia bacteriologică fără reversie.

- „conversie bacteriologică” descrie o situație la un pacient cu TB confirmată bacteriologic în care cel puțin două culturi consecutive (pentru TB DR și TB sensibilă) sau frotiuri (doar pentru TB sensibilă), colectate în diferite zile la cel puțin 7 zile dintre ele, sunt negative.
- „reversia bacteriologică” descrie o situație în care cel puțin două culturi consecutive (pentru TB DR și TB sensibilă) sau frotiuri (doar pentru TB sensibilă), colectate în diferite zile la interval de cel puțin 7 zile, sunt pozitive fie după conversia bacteriologică sau la pacienții fără confirmare bacteriologică a TB.

^c Pacientul a decedat din orice motiv.

^d Aceasta include cazurile „transferate” la o altă unitate de tratament și cele al căror rezultat al tratamentului este necunoscut; cu toate acestea, acesta exclude pe cei pierduți din supraveghere.

Notă.

Schimbarea unui singur medicament în regim (de multe ori din cauza reacțiilor adverse la medicament) nu trebuie considerată ca schimbare de regim, dar trebuie în schimb definită în funcție de regimul de tratament standardizat sau individualizat. Atunci când un pacient urmează un regim de tratament standardizat, schimbarea regimului implică o schimbare a întregului regim; în contrast, atunci când un pacient este pe un regim de tratament individualizat, schimbarea regimului implică o schimbare a cel puțin două medicamente în regim.

C.2.5.4. Supravegherea pacientului după finalizarea tratamentului

Caseta 55. Criteriile de supraveghere a pacientului după finalizarea cu succes a tratamentului.

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

Tuberculoza sensibilă	Tuberculoza drogrezistentă
• Durata de supraveghere – 1 an după finalizarea tratamentului • Periodicitatea – o dată la 6 luni • Criterii de supraveghere activă: ✓ examen clinic (la fiecare vizită); ✓ microscopic (6, 12 luni); ✓ radiologic (6, 12 luni).	• Durata de supraveghere – 2 ani după finalizarea tratamentului • Periodicitatea – o dată la 6 luni • Criterii de supraveghere activă: ✓ examen clinic (la fiecare vizită); ✓ microscopia și cultura (6, 12, 18, 24 de luni); ✓ radiologic (12, 24 de luni).

Notă. În caz de necesitate, examinările pot fi efectuate mai frecvent.

C.2.5.5. Particularități ale managementului TB MDR/XDR

Caseta 56. Managementul pacienților la care tratamentul TB MDR/XDR a eșuat

Evaluarea pacienților cu risc de eșec:

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

Examinați datele bacteriologice:

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

Evaluați atent aderența:

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

Evaluați clinic pacientul:

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

Caseta 57. Îngrijiri paliative pentru copiii și adolescenții cu TB

- Îngrijirea paliativă este o abordare care îmbunătățește calitatea vieții persoanelor de toate vârstele care se confruntă cu boli care pun viața în pericol și a familiilor acestora.
- Îngrijirile paliative sunt recunoscute ca un drept al omului la sănătate și trebuie furnizate printr-o abordare centrată pe persoană și pe familie, prin servicii de sănătate integrate.
- Îngrijirea paliativă pentru copiii și adolescenții cu TB implică controlul simptomelor, planificarea avansată a îngrijirii, implicarea echipelor de asistență socială, suport psihologic și îngrijire la sfârșitul vieții, inclusiv ameliorarea durerii.

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

Suport nutrițional.

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

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

Continuarea administrării medicamentelor patogenetice.

Internare, asistență medicală în condiții de spital sau acasă.

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

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

Tabelul 34. Exemple de management al simptomelor la copiii și adolescenții cu TB care au nevoie de îngrijiri paliative

Simptom	Management recomandat
Dispnee	Utilizarea ventilatorului de mână îndreptat către față Suplimentare cu oxigen Opioide perorale, intravenoase sau subcutanate (începând cu 25% din doza recomandată pentru gestionarea durerii) Terapii integrative și de susținere
Tuse	Medicamente pentru tuse fără prescripție medicală (de exemplu, preparate cu miere) Soluție salină nebulizată Kinetoterapie toracică Opioide, dacă este necesar (începând cu 25% din doza recomandată pentru gestionarea durerii)
Hemoptizie	Antifibrinolitice pentru prevenirea sau oprirea hemoptiziei
Secreții reținute la sfârșitul	Aspirație ușoară

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

Caseta 58. Particularitățile TB la persoanele HIV infectate [3, 13, 14, 15, 16 20, 21, 24, 25].

Particularitățile clinice ale TB la persoanele HIV infectate:

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

La pacienții cu TB EP HIV-infectați se lezează:

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

La persoanele infectate HIV se constată mai frecvent:

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

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

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

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

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

Caseta 59. Screening-ul HIV la bolnavii cu TB [3, 17, 18].

Testarea la HIV de rutină trebuie să fie oferită tuturor pacienților, inclusiv copiilor, cu TB prezumtivă și diagnosticată (*recomandare puternică, calitate scăzută a dovezilor*).

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

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

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

Caseta 60. Screening-ul tuberculozei la persoanele HIV-pozitive.

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

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

Având în vedere riscul sporit de TB, toate persoanele care trăiesc cu HIV, indiferent unde urmează tratamentul, trebuie examinate cu regularitate pentru TB - de fiecare dată când vizitează cabinetele raionale/regional de diagnostic și tratament a infecției HIV/SIDA sau la fiecare contact cu un lucrător medical.

- Din cauza riscului crescut de tuberculoză, copiii cu vârsta sub 10 ani care trăiesc cu HIV trebuie să fie testați la tuberculoză la fiecare întâlnire cu un lucrător medical, prin următorul screening: tuse, febră, creștere slabă în greutate sau contact apropiat cu o persoană cu TB.
- Testele de screening pozitive sau anormale identifică copiii și adolescenții care trăiesc cu HIV care au o probabilitate mai mare de apariție a bolii TB și trebuie să fie îndrumați pentru evaluare diagnostică. Persoanele cu teste de screening normale sau negative trebuie să fie trimise pentru evaluare pentru TPT.
- Screening cu patru simptome recomandat de OMS (W4SS) (tuse curentă, febră, scădere în greutate și transpirații nocturne) este o abordare simplă de screening non-invazivă care nu necesită infrastructură (tehnologie, electricitate, internet) și este fezabilă de implementat în orice instituție la fiecare vizită.
- În ciuda acestor limitări, W4SS este o parte esențială a examinării clinice a majorității subpopulațiilor și este cel mai accesibil instrument de screening la toate nivelurile sistemului de sănătate. Poate fi repetat de câte ori este necesar, dar strategii de screening mai intense sunt utilizate mai rar, cum ar fi la controalele anuale.
- CRP este un indicator al inflamației sistemice care poate fi măsurat cu un test de sânge simplu, accesibil și fezabil în asistența primară. Timpul de la testare până la primirea rezultatului de testare CRP este de 3-5 minute, permițând o decizie clinică rapidă de a trimite un pacient pentru evaluarea diagnosticului pentru boala TB sau inițierea TPT. Un beneficiu potențial suplimentar al CRP este că poate alerta clinicienii asupra prezenței altor boli, cum ar fi pneumonia bacteriană, bronșita și alte afecțiuni infecțioase și neinfecțioase (de exemplu, limfomul). Datele revizuite pentru revizuirea ghidului de screening din 2021 susțin combinația secvențială a unui W4SS pozitiv urmat de CRP cu o limită de > 5 mg/L, în special pentru persoanele care nu sunt sub TARV. CRP poate juca, de asemenea, un rol important în excluderea bolii TB înainte de inițierea TPT.
- Radiografia cutiei toracice este utilă pentru depistarea tuberculozei la persoanele care trăiesc cu HIV. În prezent, este recomandat de OMS pentru utilizare în paralel cu W4SS pentru a exclude boala TB înainte de inițierea TPT. În mod similar, radiografia cutiei toracice poate fi utilizată în paralel cu W4SS pentru a depista boala TB, cu un rezultat pozitiv sau anormal fie la radiografia cutiei toracice, fie la W4SS indicând necesitatea unei evaluări diagnostice

Caseta 61. Diagnosticul TB la copiii și adolescenții care trăiesc cu HIV

Abordarea diagnosticării tuberculozei la copiii și adolescenții care trăiesc cu HIV este în esență aceeași cu diagnosticarea tuberculozei la copiii HIV negativi. Diagnosticul TB la copiii și adolescenții care trăiesc cu HIV poate fi mai dificil decât la copiii HIV negativi, totuși:

- ✓ Caracteristicile clinice compatibile cu TB P sunt frecvente la copiii și adolescenții care trăiesc cu HIV, dar pot fi cauzate de alte boli și, prin urmare, nu sunt specifice pentru un diagnostic de TB.
- ✓ Majoritatea copiilor care trăiesc cu HIV au fost infectați prin transmitere de la mamă la copil. Prevalența de vârf pentru HIV este sub 5 ani. Acesta este, de asemenea, grupa de vârstă în care este cel mai dificil să se confirme cauza bolilor pulmonare acute sau cronice, inclusiv a tuberculozei.
- ✓ TCT este mai puțin sensibil la copiii și adolescenții care trăiesc cu HIV decât la copiii și adolescenții HIV negativi. Indurația >5 mm este considerată pozitivă dacă copilul trăiește cu HIV.
- ✓ Copiii și adolescenții care trăiesc cu HIV au o incidență foarte mare a bolilor pulmonare acute și cronice, altele decât tuberculoza.
- ✓ Copiii și adolescenții care trăiesc cu HIV pot avea boală pulmonară de mai mult de o singură cauză (co-infecție), care poate masca răspunsul la terapie.
- ✓ Există o suprapunere a rezultatelor radiografice în TB și alte boli pulmonare legate de HIV.
- Algoritmii integrați de decizie de tratament pentru diagnosticul TBP pot fi utilizați la copiii care trăiesc cu HIV cu vârsta sub 10 ani. În acești algoritmi, copiii care trăiesc cu HIV sunt considerați ca având un risc relativ ridicat de tuberculoză atunci când prezintă simptome de TB P și trebuie să fie utilizați pașii aplicabili grupului cu risc ridicat. Ca și în cazul tuturor copiilor cu TB P prezumtivă, trebuie făcută orice încercare de a confirma diagnosticul prin efectuarea de teste moleculare de diagnostic rapid recomandate de OMS pe probe adecvate, inclusiv masele fecale, aspirat nazofaringian, spută (indusă) și aspirat gastric (în funcție de echipamentul disponibil). Acest lucru este deosebit de important pentru copiii care trăiesc cu HIV, care sunt contacte ale persoanelor cu TB DR confirmată.
- LF-LAM este un test de diagnostic suplimentar important la copiii și adolescenții care trăiesc cu HIV. Urine LF-LAM este un test de imunocaptură bazat pe detectarea antigenului micobacterian lipoarabinomannan în urină. Acesta este un test potențial la punctul de îngrijire pentru anumite populații care sunt evaluate pentru TB. Deși testul nu are sensibilitate, 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. Alere Determine TB LAM Ag este singurul test LF- LAM de urină disponibil comercial, aprobat de OMS.
- 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. Rezultatele LF-LAM, cu un timp de testare mai mic de 15 minute, sunt probabil disponibile înainte de rezultatele testului molecular de diagnostic rapid recomandat de OMS. Deciziile de tratament trebuie să se bazeze pe rezultatul LF-LAM în așteptarea rezultatelor altor teste de diagnostic. LF-LAM trebuie utilizat ca supliment la raționamentul clinic în combinație cu alte teste. LF-LAM nu trebuie utilizat ca test de înlocuire sau de triaj. Un LF-

Caseta 62. TARV la persoanele cu co-infecție TB/HIV.

- TARV la copiii și adolescenții care trăiesc cu HIV își propune să îmbunătățească durata și calitatea vieții, să reducă morbiditatea și mortalitatea asociate HIV prin reducerea incidenței infecțiilor oportuniste (inclusiv TB), să reducă încărcătura virală, să restabilească și să mențină funcția imunitară și să restabilească și păstrează creșterea și dezvoltarea normală. TARV îmbunătățește rezultatele tratamentului TB pentru copiii și adolescenții care trăiesc cu HIV.
- OMS recomandă inițierea TARV la toți adolescenții și copiii care trăiesc cu HIV, indiferent de stadiul clinic conform OMS și de numărul de celule CD4. Inițierea rapidă a TARV (în termen de 7 zile de la data diagnosticării HIV) trebuie oferită tuturor persoanelor care trăiesc cu HIV în urma unui diagnostic HIV confirmat și a unei evaluări clinice. Copiii și adolescenții cu boală HIV avansată trebuie să aibă prioritate pentru evaluare și inițiere. Inițierea TARV trebuie să fie oferită în aceeași zi persoanelor care trăiesc cu HIV care sunt gata să înceapă.
- Inițierea TARV trebuie să urmeze principiile generale ale îngrijirii centrate pe oameni. Îngrijirea centrată pe oameni este concentrată și organizată în jurul nevoilor de sănătate, preferințelor și așteptărilor oamenilor și comunităților; susține demnitatea și respectul individual, în special pentru populațiile vulnerabile; și angajează și sprijină oamenii și familiile să joace un rol activ în propria lor îngrijire prin luarea de decizii informate. Persoanele care trăiesc cu HIV trebuie încurajate, dar nu constrânse să înceapă TARV imediat și trebuie sprijinite în a face o alegere informată cu privire la momentul în care să înceapă TARV și ce regim să folosească.

Momentul tratamentului antiretroviral:

- Recomandările OMS privind calendarul tratamentului antiretroviral pentru copiii și adolescenții cu TB au fost actualizate în 2021.
- TARV trebuie început cât mai curând posibil în două săptămâni de la inițierea tratamentului pentru TB, 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).
- La copiii și adolescenții care trăiesc cu HIV cu Meningită tuberculoasă, TARV trebuie amânat cu cel puțin 4 săptămâni după inițierea tratamentului pentru Meningita tuberculoasă și inițiat la 4-8 săptămâni după începerea tratamentului TB.
- Recomandarea privind utilizarea corticoterapiei adjuvante cu Dexametazonum sau Prednisolonum (reducere treptată în 6-8 săptămâni) se aplică și copiilor și adolescenților care trăiesc cu HIV cu meningita tuberculoasă.

Recomandările OMS privind momentul tratamentului antiretroviral la copiii și adolescenții cu TB:

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*).

Declarații clinice:

- ✓ Terapia antiretrovirală trebuie amânată cu cel puțin 4 săptămâni (și inițiată în 8 săptămâni) după inițierea tratamentului pentru meningita TB.
- ✓ Corticosteroizii trebuie considerați tratament adjuvant pentru meningita TB.

Sursa: Orientări consolidate privind prevenirea, testarea, tratamentul, furnizarea de servicii și

Alegerea regimului de tratament antiretroviral

- Recomandările consolidate ale OMS din 2021 privind prevenirea, testarea, tratamentul, furnizarea de servicii și monitorizarea HIV oferă recomandări bazate pe dovezi în evoluție rapidă a siguranței și eficacității și experienței programatice folosind DTG și EFV în doze mici la femeile însărcinate și persoanele (inclusiv copii și adolescenți) cu coinfecție TB/HIV.
- DTG este aprobat pentru utilizare în rândul copiilor cu vârsta peste 4 săptămâni și cu o greutate mai mare de 3 kg. O formulare dispersabilă de 10 mg de DTG este disponibilă în Republica Moldova.
- DTG în combinație cu NRTI este recomandat ca regim de primă linie preferat pentru adolescenții care trăiesc cu HIV și pentru sugari și copii cu doze aprobate de DTG care încep TARV. EFV în doză mică (400 mg) în combinație cu NRTI este recomandat ca regim alternativ de primă linie pentru adolescenții care trăiesc cu HIV care încep TARV (cu excepția situațiilor cu rezistență la medicamentele HIV înainte de tratament la EFV sau NVP de peste 10%). EFV 400 mg poate fi administrat concomitent cu tratamentul TB care conține Rifampicinum*, cu administrarea concomitentă bine tolerată și concentrațiile plasmatice menținute peste nivelurile considerate a fi eficiente.
- Dacă DTG nu este disponibil, regimul de TARV de primă linie preferat este un regim bazat pe LPV/r. RAL trebuie utilizat numai în circumstanțe speciale, cum ar fi la nou-născuți. Dincolo de perioada neonatală, sugarii și copiii trebuie să treacă la DTG cât mai curând

Tabelul 35. Scheme de terapie antiretrovirală de primă linie preferate și alternative pentru nou-născuți, copii și adolescenți tratați TB

Vârsta	Regimul de primă linie preferat, inclusiv inițierea în timpul tratamentului TB	Regim alternativ de primă linie	Circumstanțele speciale ^a
Nou-născuți	AZT + 3TC + RAL ^b	AZT + 3TC + NVP	AZT + 3TC + LPV/r ^c
Copii	ABC + 3TC + DTG ^d	ABC + 3TC + LPV/r TAF + 3TC (sau FTC) + DTG ^e	ABC + 3TC + EFV (sau NVP) ABC + 3TC + RAL ^f AZT + 3TC + EFV ^g (sau NVP) AZT + 3TC + LPV/r (sau RAL)
Adolescenții	TDF + 3TC (sau FTC) + DTG ^h	TDF + 3TC + EFV 400 mg ⁱ	TDF + 3TC (sau FTC) + EFV 600 mg ⁱ AZT + 3TC + EFV 600 mg ⁱ ⁱ TDF + 3TC (sau FTC) + PI/r ⁱ TDF + 3TC (sau FTC) + RAL TAF ^j + 3TC (sau FTC) + DTG ABC + 3TC + DTG ^h

3TC: Lamivudinum*; ABC: Abacavirum*; AZT: Zidovudinum*; DTG: Dolutegravirum; EFV: Efavirenzum*; FTC: Emtricitabinum*; LPV/r: Lopinavirum + Ritonavirum; NVP: Nevirapinum*; PI/r: inhibitor de protează stimulat cu Ritonavirum; RAL: Raltegravirum*; TAF: Tenofovirum alafenamidum*; TDF: Tenofoviri disoproxili fumaras.

B Nu este necesară ajustarea dozei cu tratamentul TB.

B Este necesară ajustarea dozei cu tratamentul TB.

B Este necesară schimbarea regimului cu tratamentul TB.

^a Circumstanțele speciale includ cazurile în care nu este posibilă administrarea regimurilor preferate sau alternative, inclusiv toxicitatea, intoleranța, incapacitatea de a lua medicamentul preferat sau alternativ în formula disponibilă și indisponibilitatea sau epuizarea stocurilor.

^b Nou-născuții care încep TARV cu un regim bazat pe RAL ar trebui să treacă la o formulare solidă LPV/r cât mai curând posibil.

^c LPV/r siropul sau granulele pot fi folosite dacă începe după vârsta de 2 săptămâni.

^d Pentru grupele de vârstă și greutate cu dozare aprobată de DTG.

^e Pentru grupele de vârstă și greutate cu dozare aprobată de TAF.

^f RAL trebuie utilizat ca regim alternativ numai dacă nu sunt disponibile formulări solide LPV/r.

^g Efavirenzum* nu trebuie utilizat la copiii cu vârsta sub 3 ani.

^h Trebuie să se ofere contracepție eficientă fetelor adolescente aflate la vârsta fertilă sau potențial. DTG poate fi prescris pentru fetele adolescente de vârstă fertilă sau potențial care doresc să rămână însărcinate sau care nu utilizează sau nu accesează în alt mod contracepție consecventă și eficientă, dacă au fost pe deplin informate cu privire la potențiala creștere a riscului de defecte ale tubului neural (la concepție și până la sfârșitul primului trimestru). Dacă femeile identifică sarcina după primul trimestru, DTG trebuie inițiat sau continuat pe toată durata sarcinii.

ⁱ TARV bazat pe EFV nu trebuie utilizat în medii cu estimări naționale ale rezistenței pre-tratament la EFV de 10% sau mai mare. TARV bazat pe DTG este preferat. Dacă DTG nu este disponibil, trebuie utilizat un regim stimulat bazat pe PI. Alegerea PI/r depinde de caracteristicile programatice.

^j TAF poate fi luat în considerare pentru persoanele cu osteoporoză stabilită sau cu insuficiență renală. TAF are interacțiuni medicamentoase cu Rifampicinum*; întrucât nu au fost stabilite ajustări ale dozei, trebuie evitată utilizarea concomitentă.

Tabelul 36. Schimbări necesare în regimurile de terapie antiretrovirală pentru nou-născuți, copii și adolescenți aflați în tratamentul tuberculozei sensibile la medicamente

Vârstă	Regimul TARV	Modificări necesare pentru copiii tratați cu TARV care încep tratamentul TB sau pentru copiii care încep TARV în timpul tratamentului TB
Nou-născuți (primele 28 de zile de viață)	Bazat pe RAL ^a	Este necesară ajustarea dozei: dublarea dozei de două ori pe zi în timpul tratamentului TB De la vârsta de 4 săptămâni și greutatea > 3 kg, treceți la regimul bazat pe DTG Dacă nou-născutul este pe AZT, treceți la ABC după perioada neonatală
	Bazat pe NVP	Este necesară schimbarea regimului: înlocuiți NVP cât mai curând posibil cu DTG sau LPV/r (cu ajustarea corespunzătoare a dozei; vezi sub regimurile bazate pe DTG și LPV/r pentru copii)
Copii	Bazat pe DTG ^a	Este necesară ajustarea dozei: dozați DTG de două ori pe zi în loc de o dată pe zi în timpul tratamentului TB

	Bazat pe LPV/r	Trecerea la regimul bazat pe DTG (cu ajustarea corespunzătoare a dozei) este de preferat Dacă nu este posibil, este necesară ajustarea dozei LPV/r: doza de ritonavir (RTV) trebuie „super-amplificată” pentru a obține aceeași doză ca LPV în mg, într-un raport egal sau apropiat de 1: 1
	Bazat pe RAL	Trecerea la regimul bazat pe DTG (cu ajustarea corespunzătoare a dozei) este de preferat; dacă nu este posibil, este necesară ajustarea dozei RAL: dublarea dozei de două ori pe zi în timpul tratamentului TB
	TAF- conținând	Este necesară schimbarea regimului: înlocuiți TAF cu ABC sau TDF
	Bazat pe ATV/r	Este necesară schimbarea regimului: înlocuiți ATV/r cu DTG dacă DTG nu a fost tratat sau cu LPV/r dacă aveți DTG (cu ajustarea corespunzătoare a dozei)
	Bazat pe DRV/r	Este necesară schimbarea regimului: înlocuiți DRV/r cu DTG dacă DTG nu a fost tratat sau cu LPV/r dacă aveți DTG (cu ajustarea corespunzătoare a dozei)
Adolescenții	Bazat pe DTG	Este necesară ajustarea dozei: ajustați doza de DTG (50 mg de două ori pe zi în loc de 50 mg o dată pe zi)
	Bazat pe LPV/r	Trecerea la regimul bazat pe DTG (cu ajustarea corespunzătoare a dozei) este de preferat Dacă nu este posibil, este necesară ajustarea dozei LPV/r: „doză dublă” LPV 800 mg/RTV 200 mg de două ori pe zi sau „superboosted” cu LPV 400 mg/RTV 100 mg de două ori pe zi plus doze suplimentare de RTV 300 mg de două ori zilnic Notă: Rifapentinum* (de exemplu, regimul de tratament de 4 luni pentru tuberculoza sensibilă la medicamente constând în HPZM) nu trebuie utilizat
	Bazat pe RAL	Trecerea la regimul bazat pe DTG (cu ajustarea corespunzătoare a dozei) este de preferat Dacă nu este posibil, este necesară ajustarea dozei RAL: doză ajustată de RAL (800 mg de două ori pe zi în loc de 400 mg de două ori pe zi)
	Alte regimuri	Vezi sub copii
a Regimul TARV preferat pentru inițiere la nou-născuți și copii care primesc tratamentul antituberculos.		

Caseta 63. Tratamentul TB la copiii și adolescenții care trăiesc cu HIV

- Copiii care trăiesc în locuri în care prevalența HIV este mare sau care trăiesc cu HIV trebuie tratați pentru TB cu un regim cu patru medicamente (Isoniazidum*, Rifampicinum*, Pyrazinamidum și Ethambutolum) timp de 2 luni, urmat de un regim cu două medicamente (Isoniazidum* și Rifampicinum*) timp de 4 luni sau 2 luni (pentru TB non-severă) la doze standard administrate zilnic.
- Eligibilitatea pentru regimul de tratament de 4 luni depinde de severitatea bolii și poate fi determinată folosind caracteristicile CXR sau criteriile clinice descrise mai sus.
- Copilul trebuie evaluat la 2 săptămâni după inițierea tratamentului TB și apoi revizuit lunar cu monitorizare clinică, care trebuie să includă evaluarea simptomelor, măsurarea masei ponderale, evaluarea aderării la tratament și interogarea cu privire la orice reacții adverse. Dozele de medicamente antituberculoase trebuie ajustate pentru a ține seama de orice creștere în greutate.
- Majoritatea copiilor care trăiesc cu HIV cu TB sensibilă la medicamente care sunt aderenți la tratament au un răspuns bun la regimul de 6 luni. Motivele posibile pentru eșecul tratamentului sunt neaderarea la tratament, TB DS sau diagnostice alternative (de exemplu, diagnosticul incorect al TB).
- Toți copiii care trăiesc cu HIV și care au finalizat cu succes tratamentul pentru boala TC pot primi TPT. Răspunsul la tratamentul TB și rezultatele tratamentului sunt mai slabe pentru copiii care trăiesc cu HIV decât pentru copiii HIV negativi. Înainte de disponibilitatea largă a TARV, multe decese la copiii cu co-infecție TB/HIV au avut loc în primele 2 luni de la inițierea tratamentului TB. Factorii de risc medical pentru răspunsul slab la tratament și mortalitatea includ malnutriția severă, co-infecțiile, imunosupresia severă și încărcătura virală ridicată.
- Terapia suplimentară recomandată copiilor care trăiesc cu HIV și care suferă de TB, care poate ajuta la îmbunătățirea rezultatelor tratamentului TB includ CPT, începerea timpurie a

Caseta 64. Interacțiunea dintre preparatele antituberculoase și antiretrovirale.

Unele medicamente antituberculoase reduc nivelul seric al preparatelor antiretrovirale.

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

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

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

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

Caseta 65. Sindromul de reconstrucție inflamatorie imună (IRIS):

- Cunoscută și ca o reacție paradoxală, IRIS este o deteriorare clinică temporară care poate apărea în decurs de 3 luni (cel mai frecvent în prima lună) de la inițierea TARV. Pe măsură ce sistemul imunitar începe să se recupereze după inițierea TARV, numărul de CD4 crește și încărcătura virală este suprimată. Această reconstituire a imunității mediate de celule ca răspuns la antigenele micobacteriene poate declanșa o reacție inflamatorie la antigenele TB la locurile bolii TB. Aceasta determină fie deteriorarea unei infecții tratate, fie o nouă prezentare a unei infecții subclinice anterior.
- Factorii de risc pentru IRIS includ: număr scăzut de CD4 inițial, TB extinsă sau diseminată, inițierea precoce a TARV și răspunsurile imunologice și virologice rapide la TARV. TB-IRIS și BCG-IRIS sunt o cauză de morbiditate semnificativă, dar nu sunt asociate cu un risc crescut de mortalitate.
- Deși IRIS după imunizarea cu BCG a fost raportat frecvent la copii, TB-IRIS paradoxal și demascat nu este la fel de bine documentat la copii ca la adulți. Acest lucru se datorează în mare măsură dificultăților de diagnosticare a tuberculozei la copiii care trăiesc cu HIV. TB-IRIS este, prin urmare, adesea un diagnostic de excludere la copii.

Există două prezentări principale ale TB-IRIS:

- ✓ exacerbaria bolii TB cunoscute la un copil sau adolescent care trăiește cu HIV sub tratament TB și care începe TARV (TB-IRIS paradoxal);
- ✓ dezvoltarea bolii TB la un copil sau adolescent care trăiește cu HIV care începe TARV (demascarea TB-IRIS).
- Când se suspectează TB-IRIS paradoxal la un copil sau un adolescent, este important să se evalueze aderarea la tratamentul ART și TB, să se întrebe despre expunerea la TB DR, să se obțină probe adecvate pentru Xpert MTB/RIF sau Ultra și să se excludă diagnostice alternative (de ex. infecții bacteriene acute, reacții la medicamente, alte infecții oportuniste, afecțiuni maligne).
- Antibioticele cu spectru larg trebuie prescrise unui copil sau adolescent cu deteriorare clinică după începerea TARV la care o infecție bacteriană este luată în considerare în diagnosticul diferențial. În cele mai multe cazuri, este sigur să continuați tratamentul TB și TARV.
- Trebuie luată în considerare întreruperea temporară a TARV dacă TB-IRIS pune viața în pericol sau este susceptibilă să provoace invaliditate permanentă.
- Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene pot fi luate în considerare pentru TB-IRIS ușoară până la moderată.
- Corticosteroizii (Prednisolonum în doză de 1-1,5 mg /kg pe zi, timp de cel puțin două săptămâni, urmate de o reducere treptată a dozei timp de cel puțin o lună.) pot fi luați în considerare pentru TB-IRIS sever, dar nu trebuie utilizați dacă TB DR este un diagnostic probabil.
- Dacă există vreo îndoială cu privire la diagnostic sau management, copilul trebuie îndrumat la următorul nivel de îngrijire.

Se manifestă prin:

- ✓ febră înaltă;
- ✓ apariția sau majorarea GL periferici sau mediastinali;
- ✓ extinderea leziunilor în SNC;

Caseta 66. Terapie preventivă cu Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum

Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum este un medicament antimicrobian cu spectru larg care previne o serie de infecții bacteriene și parazitare secundare la persoanele eligibile care trăiesc cu HIV. Profilaxia zilnică cu CPT prelungește supraviețuirea și reduce incidența comorbidităților la copiii care trăiesc cu HIV. De asemenea, reduce riscul de coinfecții, cum ar fi pneumonia pneumocystis, la sugarii expuși la HIV. CPT este recomandat pentru toți sugarii expuși la HIV și copiii care trăiesc cu HIV, inclusiv cei cu TB și trebuie implementat ca o componentă integrală a unui pachet de servicii legate de HIV.

Recomandările OMS privind profilaxia cu Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum:

- Profilaxia cu Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum este recomandată sugarilor, copiilor și adolescenților care trăiesc cu HIV, indiferent de condițiile clinice și imunitare. Trebuie să se acorde prioritate tuturor copiilor sub 5 ani, indiferent de numărul de celule CD4 sau stadiul clinic, și copiilor cu boală clinică HIV severă sau avansată (stadiul clinic 3 sau 4 conform OMS, inclusiv tuberculoza pulmonară și extrapulmonară) și/sau celor cu un număr de CD4 <350 celule/mm³ (*recomandare puternică, dovezi de înaltă certitudine*).
- În mediile cu prevalență scăzută atât pentru malarie, cât și pentru infecțiile bacteriene, profilaxia cu Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum poate fi întreruptă pentru copiii cu vârsta de 5 ani și peste care sunt stabili clinic și/sau suprimați viral sub tratament antiretroviral timp de cel puțin 6 luni și cu un număr de CD4 > 350 celule/mm³ (*recomandare puternică, dovezi de certitudine foarte scăzută*).
- Profilaxia cu Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum este recomandată sugarilor expuși la HIV cu vârsta cuprinsă între 4 și 6 săptămâni și trebuie continuată până când infecția HIV este exclusă printr-un test HIV adecvat vârstei pentru a stabili diagnosticul final după încetarea completă a alăptării (*recomandare puternică, foarte- dovezi cu certitudine scăzută*).
- Profilaxia de rutină cu Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum trebuie administrată tuturor persoanelor care trăiesc cu HIV cu boală TB, indiferent de numărul de celule CD4 (*recomandare puternică, dovezi de înaltă certitudine*).

Sursa: Orientări consolidate privind prevenirea, testarea, tratamentul, furnizarea de servicii și monitorizarea HIV: recomandări pentru o abordare de sănătate publică. Geneva: Organizația

Caseta 67. Tratamentul preventiv al TB la persoanele care trăiesc cu HIV [3, 13, 14, 15, 16]:

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

- Adolescenții care trăiesc cu HIV și care puțin probabil să aibă tuberculoză activă trebuie să primească tratamentul preventiv ca parte a unui pachet cuprinzător de îngrijire HIV. Tratamentul trebuie acordat acestor persoane indiferent de gradul de imunosupresie, inclusiv celor care urmează TARV și celor tratați anterior cu preparatele antituberculoase, precum și femeilor însărcinate (*recomandare puternică, dovezi de înaltă calitate*).
- Medicii infecționiști din serviciile de tratament și îngrijire pentru infecția HIV sunt responsabili pentru efectuarea acestui tratament.
- Terapie preventivă cu Isoniazidum* pe durata cel puțin 6 - 9 luni este indicată:
 - ✓ persoanelor care trăiesc cu HIV, indiferent de gradul lor de imunodeficiență, inclusiv celor care urmează TARV și celor tratați anterior cu preparatele antituberculoase, precum și femeilor însărcinate;
 - ✓ tratamentul preventiv se efectuează cu Isoniazidum* 10 mg/kg la copii și (doza nu va depăși 300 mg în 24 de ore), cu administrare zilnică.
- 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 sarcina (*recomandare condiționată, dovezi de calitate scăzută*).
- Se va efectua numai după excluderea TB active și semnarea de către pacient a consimțământului informat.
- Prelungirea duratei tratamentului preventiv, se va decide individual, în cazul fiecărui pacient, reieșind din riscurile clinico-epidemiologice.
- Tratamentul preventiv cu Isoniazidum* impune administrarea Pyridoxinum (vitamina B₆).
- În prezența hepatitei (acute sau cronice) sau a simptomelor de neuropatie periferică, precum și utilizarea frecventă și abuzivă de alcool, pacienții trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului din cauza unui risc mai mare de reacții adverse.

TPT la copiii și adolescenții care trăiesc cu HIV sub tratament antiretroviral

- 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.
- O provocare cheie pentru regimurile TPT pe bază de Rifampicinum* la persoanele care trăiesc cu HIV sunt interacțiunile medicamentoase.
- Rifampicinum* și Rifapentinum* pot fi administrate concomitent cu EFV sau DTG fără ajustarea dozei.
- La persoanele cu RAL și Rifampicinum*, totuși, trebuie utilizată o doză mai mare de RAL (800 mg de două ori pe zi în loc de 400 mg de două ori pe zi). Această ajustare a dozei se aplică numai la adolescenți, deoarece studiile farmacocinetice privind utilizarea 3HP, 1HP și

Tabelul 37. Opțiuni de tratament preventiv TB pentru copii și adolescenți care primesc terapie antiretrovirală

6H	3HP	3HR	4R	1HP	H+B6+CTX (Q-TIB)
Fără restricții	Contraindicate: • toate PIs • NVP și NNRTIs • TAF	Contraindicate: • toate PIs • NVP și majoritatea NNRTIs Utilizați cu precauție: • TAF Ajustați doza: • DTG • RAL Utilizați: • TDF • EFV (600 mg) ^b • RAL ^a	Contraindicate: • toate PIs • NVP și majoritatea NNRTIs • TAF Ajustați doza: • DTG • RAL Utilizați: • TDF • EFV (600 mg) ^b	Contraindicate: • toate PIs • NVP și majoritatea NNRTIs • TAF Utilizați: • TDF • EFV (600 mg) • RAL ^c	Fără restricții

^a Interacțiunile medicamentoase au fost studiate la adulți, dar nu la copii; se aplică numai adolescenților și adulților care iau DTG sau RAL.

^b EFV 600 mg se aplică adolescenților și adulților; EFV nu este recomandat copiilor cu vârsta sub 3 ani.

^c Pentru adolescenții cu 1HP care primesc DTG sau RAL, dozele de DTG și RAL trebuie ajustată.

Abrevieri: B6: Pyridoxinum; CTX: Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum; DTG: Dolutegravirum; EFV: Efavirenzum*; H: Isoniazidum*; INNRT: inhibitori non-nucleozidici de revers-transcriptază; NVP: Nevirapinum*; IP: inhibitori de protează; RAL: Raltegravirum*; TAF: Tenofovirum alafenamidum*; TDF: Tenofovir disoproxil fumaras.

Tabelul 38. Monitorizarea pacienților care primesc tratament antituberculos și TARV [13, 14].

Evaluarea	Săptămâni				Luni									
	0	2	4	8	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Anamnestice bolilor TB și HIV	X													X
Examenul obiectiv	X	X	X	X	X			X						X
Comorbidități	X							X						X
Examenul microbiologic la MBT*	X			X	X		X	X		X				

Aderența la tratament (primirea medicamentelor anti-TB și antiretrovirale)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Testele de laborator de rutină: ✓ nivelul de hemoglobină; ✓ hemoleucogramă; completă și numărul de trombocite; ✓ testele funcționale hepatice (ALT, AST și bilirubina); ✓ creatinina; ✓ analiza generală urinei.	X			X				X						X
Numărul limfocitelor	X							(x)						
Încărcătura virală (dacă este disponibilă)	X							(X)						X
Examenul radiologic OCT	X							X						X
Examinarea ginecologică	X							X						X
Testul la sarcină	X													X
X: obligatoriu; (X): opțional. *se va efectua la sfârșitul lunii a treia și a opta, în cazul în care pacientul urmează schemă de tratament TB de opt luni. Pacienții cu TB MDR trebuie să facă lunar examenul sputei.														

TB în timpul sarcinii și managementul nou-născutului de la mamă cu tuberculoză [3, 13, 14, 15, 16, 21, 22, 24, 25].

Caseta 68. Particularitățile tuberculozei în perioada sarcinii

- TB în timpul sarcinii este asociată cu rezultate adverse materne și complicații în timpul nașterii, cum ar fi pre-eclampsie, eclampsie, sângerare vaginală, spitalizare și avort spontan.
- Rezultatele perinatale includ un risc de două ori crescut de naștere prematură, greutate mică la naștere și întârziere a creșterii intrauterine și un risc de șase ori mai mare de deces perinatal.
- TB maternă dublează cu mult riscul de transmitere verticală a HIV și crește riscul de mortalitate nu numai la nou-născut, ci și la alți copii mici care trăiesc în gospodărie.
- Creșterea incidenței tuberculozei în perioada postpartum se datorează probabil întârzierilor în depistarea precoce în timpul sarcinii, ca urmare a modificărilor fiziologice și imunologice asociate.
- Simptomele bolii TB în timpul sarcinii sunt similare cu cele la femeile care nu sunt însărcinate. Totuși, sarcina poate masca adevărata pierdere în greutate, iar eșecul de a adăuga în greutate este un simptom important de luat în considerare.
- TB pulmonară este cea mai frecventă formă de boală TB în timpul sarcinii.
- TB diseminată apare la 5-10% dintre femeile însărcinate cu boală TB și este un factor de risc deosebit pentru TB congenitală la nou-născuți. Toate femeile însărcinate din regiunile endemice pentru TB și HIV trebuie să fie testate pentru simptome de TB.
- Este la fel de important ca femeile însărcinate cu TB prezumtivă să fie testate pentru HIV.
- Deoarece TB maternă crește riscul de transmitere verticală a HIV, tratamentul TB trebuie început prompt pentru a preveni transmiterea.
- Tratamentul tuberculozei la femeile însărcinate este același ca și pentru femeile care nu sunt însărcinate.
- Toate gravidele cu co-infecție TB/HIV sunt eligibile pentru TARV și trebuie tratate conform celor mai recente recomandări ale OMS.
- Femeile gravide care trăiesc cu HIV reprezintă o populație cheie pentru depistarea bolii TB, având în vedere starea imunitară suprimată a mamei și importanța protejării sănătății fătului.

Caseta 69. Planificarea familiei în perioada tratamentului tuberculozei.

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

Caseta 70. Particularitățile tratamentului tuberculozei în perioada sarcinii și alăptării.

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

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

Pentru mamă:

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

Pentru nou-născut:

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

Caseta 71. TB congenitală și neonatală.

TB congenitală este o TB dobândită intrauterin, prin răspândirea hematogenă a MBT prin vasele ombilicale sau în momentul nașterii prin aspirație, prin ingerarea lichidului amniotic infectat, sau a secrețiilor cervico-vaginale. TB congenitală se prezintă, de obicei, în primele 3 săptămâni de viață cu	TB neonatală este o TB dobândită după naștere, prin expunerea la un caz infecțios de TB, de obicei mama, dar uneori poate fi și un alt contact apropiat.
Este adesea dificil să se facă diferențierea dintre TB congenitală și neonatală, dar managementul este același în ambele situații. Ambele forme se vor referi, aici, ca TB neonatală. TB neonatală poate fi asimptomatică sau simptomatică.	
Simptomele TB neonatale sunt, de obicei, nespecifice și includ: ✓ letargie; ✓ febra; ✓ pofta de mâncare scăzută; ✓ greutate mică la naștere; ✓ puțin adaugă în greutate.	
Semnele clinice sunt, de asemenea, nespecifice și pot include: ✓ detresă respiratorie; ✓ pneumonie care nu se supune tratamentului; ✓ hepatosplenomegalie; ✓ limfadenopatie; ✓ distensie abdominală cu ascită sau ✓ un tablou clinic de „sepsis neonatal” cu TB diseminată.	
Diagnosticul de TB trebuie inclus în diagnosticul diferențial al: ✓ infecției neonatale cronice cu un răspuns slab la terapia antibacteriană; ✓ infecției congenitale; ✓ pneumoniei atipice.	
Cel mai important indiciu pentru diagnosticul de TB la nou-născuți este istoricul matern de TB sau de infecție cu HIV. Punctele critice din istoricul matern includ: ✓ pneumonia care nu se supune tratamentului; ✓ tratamentul TB în trecut; ✓ contact cu un caz index de TB și inițierea recentă a tratamentului TB.	

Caseta 72. Conduita copiilor de la mame cu TB postpartum

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

Caseta 73. 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. Măsuri de control ale infecției, cum ar fi purtarea măștii protectoare, sunt necesare pentru a reduce riscul de transmitere a TB.

Caseta 74. Managementul nou-născutului cu TB

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

C.2.5.7. Tratamentul TB în situații speciale.

Caseta 75. Tratamentul TB în cazul asocierii cu alte patologii [13, 14, 21, 22, 24, 25].

Boală renală cronică:

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

Etilism cronic, narcomanie și dereglări neuropsihice:

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

Boli hepatice:

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

Gastrita și boala ulceroasă:

- Preparatele antituberculoase vor fi asociate tratamentului pentru maladia gastrică.

- FGDS.
- Examinarea ecografică a organelor interne.

Diabetul zaharat:

Caseta 76. Tratamentul adjuvant cu corticosteroizi.

- Corticosteroizii trebuie utilizați ca parte a tratamentului pentru meningita tuberculoasă și pot fi utilizați pentru tratamentul pericarditei tuberculoase.
- Corticosteroizii sunt uneori utilizați pentru alte forme complicate de TB (de exemplu, complicații ale obstrucției căilor respiratorii de către ganglionii limfatici; copii și adolescenți grav bolnavi cu TB diseminată), dar nu există recomandări OMS cu privire la utilizarea corticosteroizilor pentru alte forme de boală TB extrapulmonară decât meningita tuberculoasă și pericardita tuberculoasă.
- S-a demonstrat că corticosteroizii îmbunătățesc supraviețuirea și reduc morbiditatea la persoanele cu meningita tuberculoasă avansată și sunt recomandați pentru toți copiii și adolescenții cu meningita tuberculoasă.
- Prednisolonum poate fi utilizat la o doză de 2 mg/kg/zi pe cale orală, crescută la 4 mg/kg/zi la copiii și adolescenții grav bolnavi (de exemplu, cu semne de pericol), cu o doză maximă de 60 mg/zi timp de 4 săptămâni. Apoi, doza trebuie redusă treptat timp de 2-4 săptămâni înainte de stopare. Alternativ, Dexametazonum 0,3-0,6 mg/kg/zi poate fi utilizată cu o durată similară și prin utilizarea aceleiași metode de reducere treptată a dozei.
- 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*).

C.2.5.8. 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 [9, 13, 14].

Caseta 77. 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 pediatrie 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*

Caseta 78. 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.

Compliantă – 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 79. 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 compliancei 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.

Caseta 80. 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 simtă 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

Caseta 81. 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.

Tabelul 39. Atribuțiile lucrătorilor din domeniul sănătății la diferite niveluri de îngrijire

Nivel	Atribuțiile
-------	-------------

Asistența medicală primară	• Identificarea inițiată de lucrător medical a copiilor și adolescenților cu simptome și semne care sugerează TB • Aplicarea algoritmilor de decizie de tratament cu inițierea tratamentului pentru copii cu o decizie de tratament • Colectarea probelor (folosind specimene mai puțin invazive acolo unde este fezabil și disponibil) sau referire • Înregistrarea tuturor copiilor și adolescenților tratați pentru TB sau cu TPT la serviciul ftiziopneumologic teritorial • Investigație de contact TB pentru a identifica copii și adolescenții care: ✓ au simptome și semne de TB și aplicați algoritmi de decizie de tratament relevanți sau trimiteți-i la primul nivel de referință de îngrijire conform PCN ✓ nu au simptome și semne de TB și sunt eligibili pentru TPT • Identificarea cazurilor sursă și monitorizarea contactelor apropiate pentru orice copil sau adolescent diagnosticat cu TB • Aranjarea monitorizării copiilor și adolescenților cu tratamentul TB sau TPT • Referirea copiilor bolnavi (cu semne de pericol) și a adolescenților la primul nivel de referință de îngrijire conform PCN • Referire în caz de nerăspuns la tratamentul TB • Aranjarea îngrijirii centrate pe pacient și pe familie, inclusiv suport nutrițional, consiliere cu privire la boală, respectarea tratamentului și finalizarea tratamentului și suport pentru tratament • Furnizarea de educație pentru sănătatea TB, inclusiv prevenirea infecțiilor, efectele secundare ale medicamentelor TB și ce trebuie făcut • Furnizarea de consiliere și testare HIV • Organizarea monitorizării a îngrijirilor legate de HIV • Abordarea nevoilor speciale ale adolescenților în ceea ce privește confidențialitatea, legăturile cu servicii și oportunități prietenoase pentru adolescenți • Stabilirea și menținerea legăturilor cu școlile pentru a îmbunătăți examinarea contactului TB și suport pentru
-----------------------------------	--

Prima referire (de exemplu, CMF)	• Colectarea probelor (folosind specimene mai puțin invazive acolo unde este fezabil și disponibil) • Luați o decizie de tratament utilizând algoritmi sau diagnosticarea bolii TC sau a infecției cu <i>M. tuberculosis</i> • Începeți tratamentul pentru TC și HIV când este indicat • Identificați cazul sursă și selectați contactele apropiate pentru orice copil sau adolescent diagnosticat cu TB • Asigurați înregistrarea tuturor copiilor și adolescenților tratați pentru TB sau cu TPT la serviciul ftiziopneumologic teritorial • Trimiteți copilul sau adolescentul înapoi la nivelul de îngrijire primară sau la HCW adecvat pentru tratament și urmărire continuă • Oferiți îngrijiri spitalicești după caz, inclusiv suport nutrițional • Gestionăți efectele secundare comune • Trimiteți copilul sau adolescentul la al doilea nivel de referire în cazurile de tuberculoză severă sau complicată • Trimiteți copilul sau adolescentul la al doilea nivel de referință în cazuri de incertitudine diagnostică • Trimiteți copilul sau adolescentul la al doilea nivel de referire în cazurile de eșec al tratamentului
A doua referire (de exemplu, spital secundar sau terțiar)	• Diagnosticați și gestionați formele complicate de TB, inclusiv cazuri de TB diseminată, Meningita tuberculoasă și TB MDR/RR la copii și adolescenți • Identificați cazul sursă și selectați contactele apropiate pentru orice copil sau adolescent diagnosticat cu TB • Consiliați PNRT cu privire la managementul persoanelor cu forme complicate de TB • Faceți parte din grupul de lucru tehnic TB pentru copii și adolescenți, contribuind la dezvoltarea ghidurilor, PCN și a curriculumului de formare • Asigurați înregistrarea tuturor copiilor și adolescenților tratați pentru TB la serviciul ftiziopneumologic • Trimiteți copilul sau adolescentul înapoi la nivelul de asistență primară sau secundară sau personalul medical corespunzător pentru tratament și monitorizare continuă

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

Caseta 82. 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 83. 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

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

D.1. Instituțiile de AMP	Personal: - medic de familie; - laborant; - asistentele medicului de familie; - consilier CTV. Aparataj, utilaj: - tonometru; - fonendoscop; - microscop optic; - laborator clinic standard pentru determinarea: hemoleucogramei, sumarului urinei. Medicamente: - Atituberculoase: preparate de linia I-a și a II-a, conform categoriei bolnavilor: Isoniazidum*, Rifampicinum*, Ethambutolum, Pyrazinamidum, Levofloxacinum, Moxifloxacinum, Bedaquilinum, Linezolidum, Clofaziminum*, Cycloserinum*, Delamanidum*, Imipenemum + Cilastatinum, Meropenemum, Amikacinum, Ethionamidum*, Protionamidum*, Acidum paraaminosalicilic - Tuberculinum PPD*;
D. 2. Instituțiile/ secțiile de asistență medicală specializată de ambulatoriu	Personal: - medic ftiziopneumolog; - medic funcționalist; - medic imagist; - medic endoscopist; - medic de laborator; - medic ORL, oftalmolog; - consilier CTV; - asistente medicale.

	Aparataj, utilaj: - tonometru; - fonendoscop; - PEF-metru; - pulsoximetru; - cabinet de diagnostic funcțional dotat cu spiograf; - cabinet radiologic; - fibrobronhoscop; - laborator clinic standard pentru determinarea: hemoleucogramei, sumarului urinei, indicilor biochimici (ALT, AST, GGTP, LDH, bilirubinei totale și fracțiilor ei, glicemiei, creatininei și ureei serice sau/și din urină, coagulogramei: timpul de protrombină, timpul de recalcificare activat, fibrinogenul, activitatea fibrinolitica, D-dimerii, ionogramei – Na, K, Cl), - laborator microbiologic. Medicamente: - Atituberculoase: preparate de linia I-a și a II-a, conform categoriei bolnavilor: Isoniazidum*, Rifampicinum*, Ethambutolum, Pyrazinamidum, Levofloxacinum, Moxifloxacinum, Bedaquilinum, Linezolidum, Clofaziminum*, Cycloserinum*, Delamanidum*, Imipenemum + Cilastatinum, Meropenemum, Amikacinum, Ethionamidum*, Protionamidum*, Acidum paraaminosalicilic - Tuberculinum PPD*.
D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secțiile spitalelor municipale și republicane	Personal: - medic internist; - medic ftiziopneumolog; - medic-funcționalist; - medic-imagist; - medic-endoscopist; - medic de laborator; - asistente medicale; - consilier CTV - acces la consultații calificate: cardiolog, neurolog, nefrolog, endocrinolog, chirurg, ORL, oftalmolog.

Aparataj, utilaj:

- tonometru;
- fonendoscop;
- PEF-metru;
- pulsoximetru;
- cabinet de diagnostic funcțional dotat cu spirograf;
- electrocardiograf;
- cabinet radiologic;
- fibrobronhoscop;
- laborator clinic standard pentru determinarea: hemoleucogramei, sumarului urinei, indicilor biochimici (ALT, AST, GGTP, LDH, bilirubinei totale și fracțiilor ei, glicemiei, creatininei și ureei serice sau/și în urină, coagulogramei (timpul de protrombină, timpul de recalcificare activat, fibrinogenul, activitatea fibrinolitică, D-dimerii), ionogramei – Na, K, Cl),
- laborator microbiologic.

Medicamente:

- Atituberculoase: preparate de linia I-a și a II-a, conform categoriei bolnavilor: Isoniazidum*, Rifampicinum*, Ethambutolum, Pyrazinamidum, Levofloxacinum, Moxifloxacinum, Bedaquilinum, Linezolidum, Clofaziminum*, Cycloserinum*, Delamanidum*, Imipenemum + Cilastatinum, Meropenemum, Amikacinum, Ethionamidum*, Protionamida, Acidum paraaminosalicilic.
- Tuberculină.
- Alte medicamente: expectorante (Ambroxolum, Acetylcysteinum, Carbocisteinum, Althaea officinalis L.); bronholitice (Aminophyllum, Theophyllum*); vitamine (Vitaminele grupei B, Acidum ascorbicum, Tocopherolum); preparate cu efect hemostatic (Acidum aminocaproicum, Etamsylatum, Preparate de calciu); preparate hepatoprotectoare (preparate cu extract din *Silybum marianum*, *Plujllantlues amarus* + *Curcuma longa**,

E. INDICATORII DE MONITORIZARE AI IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI.

N r.	Scopul	Indicatorul	Metoda de calculare a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	Prevenirea formelor severe de TB prin sporirea	Ponderea nou-născuților vaccinați BCG*, către vârsta de	Numărul nou-născuților vaccinați BCG*, până la vârsta de 12 luni pe	Numărul total de nou-născuți vaccinați BCG* din lista medicului de familie, pe
2.	Depistarea timpurie a cazurilor cu	Rata de notificare a tuberculozei la 100	Numărul total de copii cu tuberculoză cazuri noi și	Numărul populației / 100 000
3.	Asigurarea examinării prin screening sistematic pentru tuberculoza activă a cel puțin 90% din contacți către finele anului 2025 prin	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	Numărul de cazuri noi și recidive de tuberculoză (la copii) înregistrate în perioada specificată și	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	Ponderea copiilor eligibili din populațiile cu risc sporit de infectare	Numărul total de copii din populațiile cu risc sporit care au fost testate pentru infecția tuberculoasă în	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	Rata de acoperire cu tratament a infecției tuberculoase (%) la copii cu vârsta sub 5 ani din contact cu tuberculoză	Numărul total de copii cu vârsta <5 ani din contact cu bolnavi cu tuberculoză înscriși în tratamentul infecției tuberculoase în perioada specificată	Numărul de copii cu vârsta <5 ani din contact cu bolnavi cu tuberculoză eligibili pentru tratamentul infecției tuberculoase în perioada specificată

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

Anexa 3. Reacțiile adverse la preparatele antituberculoase. Clasificarea. Modul de acțiune.

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

Anexa 4. Reacțiile adverse la preparatele antituberculoase și acțiunile întreprinse în cazul declanșării lor.

Reacția adversă	Medicamente responsabile	Acțiuni
Grave	Stopați administrarea medicamentului cauzal și adresați-vă medicului	
Erupții cutanate cu/sau fără prurit	Streptomycinum* Isoniazidum* Rifampicinum* Pyrazinamidum	Stoparea administrării preparatelor antituberculoase
Hipoacuzie (fără dop de cerumen la otoscopie)	Streptomycinum*	Stoparea administrării Streptomycinum*
Vertij și nistagm	Streptomycinum*	Stoparea administrării Streptomycinum*
Micșorarea debitului urinar	Streptomycinum*	Stoparea administrării Streptomycinum*
Icter (excluderea altor cauze); Hepatita	Isoniazidum* Pyrazinamidum Rifampicinum*	Stoparea administrării preparatelor antituberculoase
Confuzie (suspectați insuficiența hepatică acută medicamentoasă, dacă a apărut icterul)	Majoritatea preparatelor antituberculoase	Stoparea administrării preparatelor antituberculoase
Scăderea acuității vizuale și/sau dereglarea percepției cromatice (excluderea altor cauze)	Ethambutolum	Stoparea administrării
Purpură trombocitopenică Anemie hemolitică Insuficiență renală acută	Rifampicinum*	Stoparea administrării
Non grave	Continuarea tratamentului antituberculos, verificarea dozelor administrate	
Anorexie Vomă Crampe abdominale	Pyrazinamidum Rifampicinum* Isoniazidum*	Administrarea medicamentelor în timpul mesei sau înainte de culcare. Sugerați pacienților să înghită medicamentele încet, cu puțină apă. Dacă simptomele persistă sau se agravează, sau dacă în cazul vomitării prelungite apar urme de sângerare, reacțiile sunt
Artralgie	Pyrazinamidum	Aspirina sau un alt antiinflamator non steroidian

Fierbințeală; Amorțeală sau senzație de furnicătură a membrelor superioare sau inferioare	Isoniazidum*	Pyridoxinum 50–75 mg/zi. Doza profilactică 25 mg/zi
Somnolență	Isoniazidum*	Administrarea medicamentului înainte de culcare
Colorarea urinei în portocalie/roșie	Rifampicinum*	Pacientul trebuie prevenit despre posibilitatea apariției reacțiilor adverse în urma administrării tratamentului
Sindrom gripal (febră, frisoane, durere de cap, artralгии)	Administrarea cu întreruperi a Rifampicinum*	Modificarea modului de administrare a Rifampicinum* - de la administrare cu întreruperi la administrarea zilnică

Anexa 5. Interacțiunea preparatelor antituberculoase cu alte preparate medicamentoase.	
Isoniazidum*	
-	Asocierea cu Pyrazinamidum, Rifampicinum*, barbituricele determină creșterea hepatotoxicității
-	Crește concentrația plasmatică a carbamazepinelor
-	Crește efectul Phenytoinum și inhibă metabolismul Primidonum*
-	Sărurile și hidroxidul de aluminiu scad absorbția digestivă (vor fi administrate la un interval de cel puțin 2 ore)
-	Anestezicele volatile halogenate favorizează efectul hepatotoxic al Isoniazidum*
-	Glucocorticoizii scad concentrația plasmatică a Isoniazidum*
-	Scade concentrația plasmatică a Ketoconazolum (administrarea celor două antibiotice trebuie să se facă distanțat, la cel puțin 12 ore. Eventual, se va supraveghea concentrația serică de Ketoconazolum și se vor adapta dozele)
-	Asocierea cu Stavudin* crește riscul apariției neuropatiei periferice
-	Pe un teren predispozant, în asociere cu Ethionamidum*, pot să apară accese maniacale, deliruri acute sau depresii
-	Consumul de alcool crește riscul afectării hepatice
Rifampicinum**	
-	Favorizează metabolizarea și scăderea concentrațiilor plasmatice, cu reducerea eficacității glucocorticoizilor, sulfamidelor antidiabetice, anticoagulantelor orale, Digoxinum, asociații estroprogestative, barbiturice, Chloramphenicolum (asocierea necesită ajustarea dozelor sau este contraindicată)
-	Crește hepatotoxicitatea Isoniazidum*
-	Antiacidele sau Acidum paraaminosalilic diminuează absorbția (vor fi administrate la un interval de cel puțin 4 ore de la administrarea Rifampicinum*)
-	Poate interfera determinările microbiologice standard ale Acidului folic și vit. B12.
Pyrazinamidum	
-	Scade eficacitatea medicamentelor antigutoase
-	Scade concentrația plasmatică a Ciclosporinum
-	Asocierea cu Rifampicinum* și Isoniazidum* potențează efectele de hepatotoxice și apariția altor reacții adverse grave
-	Administrarea cu alcool crește riscul de hepatotoxicitate
Ethambutolum	
-	Sărurile de hidroxid de aluminiu scad absorbția digestivă a Ethambutolum (intervalul de administrare va fi de cel puțin 4 ore)

- Toxicitatea optică poate fi favorizată de utilizarea concomitentă a altor medicamente: Antiinflamatorii nesteroidiene, Disulfiramum, Antimalarice de sinteză, Chlorpromazine, Phenothiazine * și alte Fenotiazine, Digitalice, Chloramphenicolum.
- Ingestia concomitentă de alcool poate crește efectul oculotoxic
Streptomycinum*
- În asociere cu alte antibiotice aminoglicozidice, Furosemidum, Ethacrynic acid *, Mannitolum sau alte medicamente crește riscul oto - și nefrotoxicității
- În asociere cu anestezice generale din grupa hidrocarburilor halogenate și curarizante crește riscul blocului neuromuscular și al deprimării respirației până la apnee
- În asociere cu polimixine administrate parenteral cu: Cefaloridinum*, Paromomicinum*, Viomicinum*, Colistinum și Ciclosporinum crește riscul nefrotoxicității și al blocului neuromuscular
Fluorochinolone
- Prelungește intervalul QT. Necesită administrare cu precauție în asociere cu antiaritmicele clasa IA și clasa III, cu antibiotice macrolide
- Sărurile de fer, zinc, antacide conținând magneziu, aluminiu, sucralfat pot reduce absorbția (se recomandă un interval de 2 ore între Ofloxacinum și medicamentele menționate)
- Prelungirea timpului de sângerare la asocierea cu anticoagulante orale
- Scade pragul convulsivant la asociere cu antiinflamatoarele nesteroidiene
- Scade concentrația plasmatică a Glibenclamide
- Excreția urinară este scăzută de administrarea, în asociere cu alte medicamente eliminate prin secreție tubulară renală (Furosemidum, Probenecid*, Cimetidinum*, Methotrexatum)
- Potențează efectele anticoagulantului oral Warfarinum sau ale derivaților săi. Atunci când aceste produse medicamentoase se administrează concomitent, trebuie monitorizate cu atenție timpul de protrombină sau alte teste de coagulare
- În cazul administrării concomitente cu Cycloserinum*, au fost raportate concentrații plasmatică crescute de Cycloserinum* (nu a fost studiat potențialul de interacțiune între fluorochinolone și Cycloserinum*)
- Inhibă activitatea enzimelor citocromului P450, ce determină prelungirea timpului de înjumătățire plasmatică pentru Cycloserinum*, Theophyllinum*/ Metilxantină*, Warfarinum, la administrarea concomitentă cu chinolonele

Anexa 6. Tabel de dozare: regim scurt intensiv în tratamentul meningitei tuberculoase (6HRZEto)

Masa corporală (kg)	Masa corporală 3-<35 kg folosind forme medicamentoase prietenoase pentru			Masa corporală 25-<35 kg folosind forme medicamentoase pentru			Masa corporală 25-<35 kg folosind forme medicamentoase pentru		
	HR 50/75 mg comprimat dispersabil ^b	Z 150 mg comprimat dispersabil ^b	Eto 125 mg comprimat	HR 75/150 mg comprimat	Z 400 mg comprimat	Eto 250 mg compr	HR 75/150 mg comprimat	Z 500 mg comprimat	Eto 250 mg comprimat
3-<4 ^c	<3 luni >3 luni 1.5 ^b	<3 luni >3 luni 0.5 ^b	0.5 ^b						
4-<5 ^c	<3 luni >3 luni	<3 luni >3 luni	0.5 ^b						
5-<6	2.5	1.5 ^b	1						
6-<8	3	2	1						
8-<10	3.5 ^b	2.5 ^b	1.5 ^b						
10- <13	4	3	2						
13-	5	3.5 ^b	2	r					
16- <20	6	4	2.5 ^b						
20-	7	5	3						
25- <30	9	6	4	4	2	2	4	2	2
30-	10	6	4	5	2	2	5	2	2
32- <35	10	6	4	5	3	2	5	2	2

^aPentru copiii care cântăresc 25-<35 kg, forme medicamentoase pentru adulți pot fi utilizate pentru a reduce povara comprimatelor.

^b Dacă forma medicamentoasă are o linie de marcare, tabletele pot fi împărțite și administrate întregi sau dispersate în apă. Dacă forma medicamentoasă nu are o linie de marcare, comprimatele trebuie dispersate într-o anumită cantitate de apă și doza exactă administrată folosind o alicotă cu o seringă. Pentru a da 0,5 tablete, dizolvați 1 tabletă în 10 ml apă și administrați 5 ml.

^c Pentru copiii care cântăresc 3-<5 kg, se utilizează o abordare bazată pe vârstă și greutate. Dozarea de RH și Z pentru copiii cu o greutate de 3-<5 kg depinde dacă copilul are vârsta sub sau peste 3 luni. De exemplu, un sugar care cântărește 4,5 kg ar primi 1,5 comprimate de HR 50/75 mg și 0,5 comprimate de Z 150 mg dacă are vârsta sub 3 luni, dar 2 comprimate de HR și 1 comprimat de Z dacă are vârsta de 3 luni sau peste.

Anexa 7. Combinațiile dozelor fixe pentru copii.

Forme medicamentoase dispersabile în apă disponibile în prezent pentru tratamentul tuberculozei sensibile la medicamente:

Pentru faza intensivă a tratamentului TB:

Isoniazidum* 50 mg + Rifampicinum* 75 mg + + Pyrazinamidum 150 mg (HRZ 50/75/150 mg)
Este disponibilă și o formulare dispersabilă de Ethambutolum (E 100 mg)

Pentru faza de continuare a tratamentului TB:

Rifampicinum* 75 mg + Isoniazidum* 50 mg (HR 50/75 mg)^a

^aAceastă formă medicamentoasă este utilizată și pentru regimul 3RH în tratamentul preventiv TB

Tabel de dozare pentru medicamentele de primă linie (excluzând regimul scurt intensiv pentru meningita tuberculoasă)

Masa corporală (kg)	Numărul de comprimate ^a		
	Faza intensiva: HRZ 50/75/150 mg	E 100 mg	Faza de continuare HR 50/75 mg
4-<8	1	1	1
8-<12	2	2	2
12-<16	3	3	3
16-<25	4	4	4
>25	Dozele recomandate pentru adulți		

Prezentarea benzilor de greutate a fost actualizată - de exemplu, banda de greutate de 4-7 kg este acum scrisă ca 4-<8 kg. Un copil care cântărește 7,9 kg este dozat conform benzii de greutate 4-<8 kg, un copil cu greutatea de 8 kg este dozat conform benzii de greutate 8-<12 kg.

^aÎn mod ideal, tabletele ar trebui dizolvate în 50 ml apă. Copilul ar trebui să consume lichidul complet în 10 minute de la dizolvarea comprimatelor. Dacă copilul nu poate consuma întreaga cantitate, comprimatele pot fi dizolvate într-o cantitate mai mică de lichid.

Anexa 8. Dozele medicamentelor de linia a doua utilizate în regimurile de tratament TB MDR, în funcție de masa corporală (sub 46 kg)

Îndrumările privind dozarea se bazează pe datele disponibile în prezent și pot fi revizuite odată ce sunt disponibile date suplimentare.

- Pentru dozarea la sugarii prematuri și cu greutate mică la naștere cu greutatea < 3 kg, trebuie solicitat sfatul unui expert pediatru în TB DR.
- Pentru dozarea la sugarii cu greutatea cuprinsă între 3 și <5 kg, trebuie consultat, ori de câte ori este posibil, un expert pediatru în TB DR.
- Utilizarea comprimatelor dispersabile, prietenoase pentru copii, la sugari și copii mici este preferată față de manipularea comprimatelor pentru adulți. Acolo unde este cazul, dozarea

furnizată se bazează pe dizolvarea formulării dispersabile în 10 ml de apă și administrarea numărului de ml (alicote). Soluția dizolvată trebuie utilizată imediat, iar restul de 10 ml trebuie aruncat.

Pentru unele benzi de greutate, dozarea este indicată atât cu forme medicamentoase prietenoase pentru copii, dispersabile, cât și cu forme medicamentoase pentru adulți. Dacă sunt utilizate forme medicamentoase pentru adulți, tabelul oferă doza folosind alicote în ml și fracțiuni de tablete, acolo unde este cazul (dacă fracția este de 0,5 sau mai mult). Alicotele se referă la volumul de administrat după zdrobirea și dizolvarea tabletei în 10 ml de apă.

Gru pul	Medica ment	Doza zilnică în	Forma medicamentoa să	Masa corporală ^a											
				3 - 5 kg	5 - 7 kg	7 - 10 kg	10 - 16 kg	16 - 24 kg	24 - 30 kg	30 - 36 kg	36 - 46 kg	Doz a ziln ică sup erio	Comenta rii		
A	Levoflo xacinu m	15–20 mg/kg	100 mg dt	5 mL (0.5	1	1.5	2	3	-	-	-	1.5 g			
			250 mg tab (250 mg in 10 mL = 25 mg/mL)	2 ^c mL	5 mL (0.5 ^c tab)	5 mL (0.5 tab) ^c	1	1.5	2	3	3	1.5 g			
	Moxifi loxacin um	10–15 mg/ kg (doza standar d)	100 mg dt (100 mg in 10 mL =	4 mL	8 mL	1.5	2	3	4	4	4	400 mg			
			400 mg tab (400 mg in 10 mL= 40 mg/ mL)	1 ^c mL	2 ^c mL	3 mL ^c	5 mL ^c (0.5 tab)	7.5 ^c mL (0.75	1	1	1	400 mg			
		Doza ^d mare	400 mg tab	-	-	-	-	-	-	-	1 or 1.5	1.5	800 mg		
	Bedaq uilinu m	-	20 mg dt ^e	0 până la <3 luni: 1,5 od timp de 2 săptămâni; apoi 0,5 od L/M/V timp de 22 de săptămâni ≥ 3 luni: 3 od timp de 2 săptămâni; apoi 1 od L/ M/V timp de 22 de săptămâni		0 până la <3 luni: 1,5 od timp de 2 săptămâni; apoi 0,5 od L/M/V timp de 22 de săptămâni 3 până la <6 luni: 3 od timp de 2 săptămâni; apoi 1 od L/M/V timp de 22		3 până la <6 luni: 3 od timp de 2 săptăm âni; apoi 1 od L/ M/V timp de 22 de săptăm âni ≥ 6 luni: 6 od timp de 2		10 od timp de 2 săptămâni; apoi 5 od L/ M/V timp de 22 de săptămâni		20 od timp de 2 săptămâni; apoi 10 od L/M/V timp de 22 de săptămâni		-	O doză zilnică de încărcare este utilizată în primele 2 săptămân i, urmată de o doză de întreținer e administr ată de trei ori pe săptămân ă
		-	100 mg tab ^e	0 până la <3 luni: 3 ml od timp de 2 săptămâni; apoi 1 ml de L/M/V timp de 22 de săptămâni ^c ≥ 3 luni: 6 mL od timp de 2 săptămâni; apoi 2 mL od L/M/V timp de 22 de săptămâni ^c		0 până la <3 luni: 3 ml od timp de 2 săptămâni; apoi 1 mL de L/M/V timp de 22 de săptămâni ^c 3 până la <6 luni: 6 ml od timp de 2 săptămâni; apoi 2 mL od L/M/V timp de 22 de săptămâni ^c		3 până la <6 luni: 6 ml od timp de 2 săptămâ ni; apoi 2 mL od L/M/V timp de 22 de săptămâ ni ^c ≥ 6 luni: 12 ml od timp de 2 săptămâ ni; apoi		2 od timp de 2 săptămâni; apoi 1 od L/M/V timp de 22 de săptămâni		4 od timp de 2 săptămâni; apoi 2 od L/ M/V timp de 22 de săptămâni		-	

Gru pul	Medica ment	Doza zilnică în	Forma medicamentoa să	Masa corporală ^a										
				3 - 5 kg	5 - 7 kg	7 - 10 kg	10 - 16 kg	16 - 24 kg	24 - 30 kg	30 - 36 kg	36 - 46 kg	Doz a ziln ică sup erio	Comenta rii	
	Linezol idum	15 mg/ kg od in 1–15 kg; 10– 12 mg/kg od in ≥ 15 kg	20 mg/mL suspensie	2 mL	4 mL	6 mL	8 mL	11 mL	14 mL	15 mL	20 mL	600		
			150 mg dt ^f	2.5 mL	5 mL (0.5	1	1	2 g	2	2	3			mg
			600 mg tab (600 mg in 10 mL = 60 mg/ mL)	-	1.25 ^c mL	2.5 mL ^c	2.5 mL ^c	5 ^{c,g} mL	5 mL (0.5 ^c tab)	5mL (0.5 ^c tab)	7.5 mL (0.7 5			
B	Clofazi minum *	2–5 mg/ kg (când se adminis trează	50 mg cap sau tab ^h	1 L/ V	1 L/ M/V	1 L/M/V	1	1	2	2	2	100 mg	Pentru copiii sub 24 kg, se preferă utilizarea	
			100 mg cap sau tab ^h	-	1 L/ V	1 L/V	1 L/M/ V	1 L/ M/V	1	1	1	100 mg		
	Cyclos erinum * sau Terizid onum*	15–20 mg/ kg in 7 to i <30 kg	125 mg mini capsule (cycloserine) (125 mg in 10	2 ^c mL	4 ^c mL	1	2	3	4	4	4	1g	La copiii între 3 și <7 kg, doza este mai mică decât cea recoman dată anterior, având în vedere expuneril	
		10–15 mg/kg in ≥30kg	250 mg cap (250 mg in 10 mL = 25 mg/ mL)	1 ^c mL	2 ^c mL	5 mL ^c	1	2	2	2	2	1g		
C	Etham butolu m	15–20 mg/kg	100 mg dt (100 mg in 10	5 mL (0.5	1	2	3	4	-	-	-	-		
			400 mg tab (400 mg in 10	1.5 ml ^c	3 mL ^c	4 mL ^c	6 mL ^c	1	1.5	2	2			
	Delam anidu m*	-	25 mg dt ^j	1 od	<3 months: 1 od ≥ 3 months: 1 bd		1 bd	2 morning 1 evening		2 bd	2 bd			
			50 mg tab ^j (50 mg in 10 mL = 5 mg/mL)	5 mL (0.5 tab) od ^c	<3 luni: 5 mL (0.5 tab) od ^c ≥ 3 luni: 5 mL (0.5		5 mL (0.5 tab) bd ^c	10 mL (1 tab) dimineața 5 mL (0.5		1 bd ^k	1 bd ^k			
	Pyrazi namid um	30–40 mg/kg	150 mg dt (150 mg in 10 mL = 15 mg/mL)	5 mL (0.5 dt)	1	2	3	5	-	-	-	-		
			400 mg tab (400 mg in 10 mL =	2.5 mL ^c	5 mL (0.5 tab) ^c	7.5 mL (0.75 tab) ^c		1	2	2.5	3	4		
			500 mg tab (500 mg in 10 mL =	2 mL ^c	5 mL (0.5 tab) ^c	5 mL (0.5 tab) ^c		1	1.5	2	2	3		

Gru pul	Medica ment	Doza zilnică în	Forma medicamentoa să	Masa corporală ^a									
				3 - 5 kg	5 - 7 kg	7 - 10 kg	10 - 16 kg	16 - 24 kg	24 - 30 kg	30 - 36 kg	36 - 46 kg	Doz a ziln ică sup erio	Comenta rii
	Imipen enum + Cilasta	-	500 mg + 500 mg pulbere pentru preparate	Nu se utilizează la pacienții <15 ani (utilizați Meropenenum)							2 flacoane (1g + 1g) bd	-	
	Merop enemu m	20–40 mg/kg iv la fiecare	1 g pulbere pentru injectare, flacon (20 ml)	1ml	2ml	4ml	6ml	9ml	11ml	1 flacon de 3 ori pe zi sau 2 flacoane bd	-	A se utiliza numai cu Acidum	
	Amika cinum¹	-	500 mg/2 mL flacon	Nu este recomandat de OMS la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, dar dacă este utilizat ca terapie de salvare, calculați în funcție de							-		
	Strepto mycinu	-	1 g vial	Nu este recomandat de OMS la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, dar dacă este utilizat ca terapie de salvare, calculați în funcție de							-		
	Ethion amidu m sau Prothio namid um	15–20 mg/kg	125 mg dt (ethionamide) (125 mg in 10 mL =	3 mL _c	7 mL _c	1	2	3	4	4	4	1g	În caz de intoleran ță, aceeași doză zilnică totală poate fi administ rată în 2 doze divizate sau separat
			250 mg tab (250 mg in 10 mL = 25 mg/mL)	-	3 mL _c	5 mL (0.5 tab) ^c	1	2	2	2	2	1g	
	Acidu m paraa minos alicilic	200– 300 mg/kg în 2 prize divizate	Sare de sodiu PAS (echivalent cu 4 g acid PAS) plic	0.3 g bd	0.75 g bd	1 g bd	2 g bd	3 g bd	3.5 g bd	4 g bd	4 g bd	-	Doza completă poate fi administ rată o dată pe zi, seara, dacă este
Alt e me dic am ent e^m	Isoniaz idum*	15–20 mg/kg (doze mari)	100 mg dt (100 mg in 10 mL = 10 mg/ mL)	5 mL 0.5 dt)	1	1.5	2	3	4	4	4.5		Tableta de Isoniazid um* de 300 mg poate fi utilizată la pacienții cu greutatea ≥16 kg. Pyridoxi num se administ ează întotdeau
			50 mg/5 ml soln	5 ml	9 ml	15 ml	20 ml	-	-	-	-		

Grupul	Medicament	Doza zilnică în	Forma medicamentosă	Masa corporală ^a									
				3 - 5 kg	5 - 7 kg	7 - 10 kg	10 - 16 kg	16 - 24 kg	24 - 30 kg	30 - 36 kg	36 - 46 kg	Doza zilnică superioară	Comentarii
	Acidul clavulanic (sub formă de Amoxicilinum / Clavulanat^o)	-	62,5 mg Acidum clavulanic sub formă de Amoxicilinum /clavulanat, 250 mg/62,5, pulbere pentru soluție orală, 5 ml ^o	1.5 ml bd ^o	2 ml bd ^o	3 ml bd ^o	5 ml bd ^o	8 ml bd ^o	10 ml bd ^o	10 ml bd ^o	10 ml bd ^o		A se utiliza numai cu carbapeneme. Pentru copiii și adolescenții cu greutatea ≥30 kg, poate fi utilizat comprimat

Notă.

EA: evenimente adverse; bd: de două ori pe zi; cap: capsulă; dt: tabletă dispersabilă; g: gram; kg: kilogram; mL: mililitru; mg: miligram; L/M/V: luni, miercuri, vineri; od: o dată pe zi; soln: soluție; susp: suspensie; tab: tabletă.

^a Dozele au fost stabilite de grupurile de elaborare a ghidurilor pentru ghidurile OMS privind tratamentul tuberculozei rezistente la medicamente (actualizări din 2018 și 2020), Grupul de lucru global al OMS pentru farmacocinetica și farmacodinamica (PK/PD) medicamentelor antituberculoase și grupul de experți reunit după Grupul de dezvoltare a ghidurilor privind TB la copii și adolescenți în 2021 și 2022. Acestea se bazează pe cele mai recente recenzii și cele mai bune practici în tratamentul (pediatric) TB-MDR/RR. Pentru anumite medicamente, dozele au fost informate de rezultatele modelării farmacocinetice bazate pe principiul scalarii alometrice și maturizării (Denti P, Wasmann RE, Francis J, et al. One dose does not fit all: revising the WHO paediatric dosing tool to include the non-linear effect of body size and maturation. Lancet Child Adolesc Health. 2022;6(1):9–10). Datorită proprietăților farmacocinetice ale anumitor medicamente, dozele propuse pot depăși intervalele mg/kg/zi prezentate aici pentru a atinge concentrații sanguine similare cu nivelurile țintă la un pacient adult mediu. Îndrumările pentru banda de greutate de 3–<5 kg și pentru Bedaquilinum și Delamanidum* se bazează pe datele disponibile în prezent și pot fi revizuite atunci când devin disponibile noi date.

^bMedicii pot decide să depășească aceste valori în cazuri particulare pentru a îmbunătăți efectul terapeutic. La sugarii cu greutatea mai mică de 10 kg, se recomandă consultarea unui expert în TB DR pediatrică, având în vedere datele limitate privind maturizarea.

^cPentru administrarea acestei doze este necesară dizolvarea comprimatelor sau capsulelor pentru adulți zdrobite în 10 ml de apă. Numărul de ml din tabel reflectă doza care trebuie furnizată. Acest lucru evită fracționarea formulărilor solide, deși biodisponibilitatea tabletelor adulte dizolvate, zdrobite este incertă (utilizarea tabletelor dispersabile este de preferat dacă sunt disponibile).

^dDoza mai mare poate fi utilizată cu excepția cazului în care: există risc de toxicitate; nivelurile sunt de așteptat să fie scăzute din cauza interacțiunilor farmacocinetice, malabsorbției sau din alte motive; sau tulpina are un nivel scăzut de rezistență la medicamente.

^eComprimatele de Bedaquilinum pentru adulți (100 mg) zdrobite și suspendate în apă s-au dovedit a fi bioechivalente cu comprimatele înghițite întregi. Este necesară agitare puternică înainte de administrarea comprimatului de 100 mg zdrobit și suspendat în apă.

^fComprimatul dispersabil de 150 mg pentru Linezolidum este de așteptat să devină disponibil în 2022.

^gCând se utilizează tableta de 600 mg și 150 mg dt pentru a doza copiii cu greutatea cuprinsă între 16 și <24 kg, doza în mg/kg va depăși 10-12 mg/kg și clinicienii pot alege să administreze 1,5 dt sau 4 ml din cele 600 mg comprimat dispersat în 10 ml de apă.

^hTabletele de Clofaziminum* nu sunt dispersabile din punct de vedere tehnic, dar se dizolvă lent (aceasta durează aproximativ 5 minute) în apă (5 ml și 10 ml pentru comprimatele de 50 mg și, respectiv, 100 mg). Suspensia trebuie agitată înainte de administrare. Capsula de gel moale de 100 mg este greu de înghițit pentru copiii mici și, prin urmare, țările sunt încurajate să pună la dispoziție formularea de comprimat de 50 mg.

ⁱLa copiii cu greutatea cuprinsă între 3 și <7 kg, dozele sunt mai mici decât cele recomandate anterior. Acest lucru se datorează expunerilor relativ mari asociate cu riscul de reacții adverse neuropsihiatrice, ceea ce este

deosebit de îngrijorător atunci când se administrează concomitent Cycloserinum* cu Delamanidum*.

†Comprimatele de Delamanidum* pentru adulți (50 mg) zdrobite și suspendate în apă s-au dovedit a fi bioechivalente cu comprimatele înghițite întregi.

‡Doza de Delamanidum* la copii și adolescenți tineri cu greutatea cuprinsă între 30 și < 46 kg diferă de doza oferită pentru adolescenții mai în vârstă și adulții din aceeași bandă de greutate în Tabelul A (Modulul 4: Manual operațional TB DR).

¹ Amikacinum și Streptomycinum* pot fi utilizate la adulții cu vârsta de 19 ani sau mai mult, în situațiile în care nu poate fi conceput altfel un regim eficient folosind agenți orali, când susceptibilitatea este demonstrată și când sunt luate măsuri adecvate pentru monitorizarea evenimentelor adverse. Având în vedere impactul profund pe care pierderea auzului îl poate avea asupra dobândirii limbajului și capacității de a învăța la școală, utilizarea agenților injectabili la copii ar trebui să fie excepțională și limitată la terapia de salvare, iar tratamentul trebuie asigurat sub monitorizare strictă pentru a se asigura depistarea precoce a ototoxicității. Dacă este utilizată, doza zilnică bazată pe greutate pentru Amikacinum este de 15-20 mg/kg și pentru streptomycină este de 20-40 mg/kg pentru copiii peste 2 ani. Pentru a determina doza pentru sugari și copii < 2 ani, trebuie consultat un expert pediatru în TB DR și trebuie utilizată o doză mai mică de mg/kg pentru a compensa clearance-ul imatur. Administrarea concomitentă cu Lidocainum este recomandată pentru a reduce durerea la locul injectării (Garcia-Prats AJ, Rose PC, Draper HR et al. Effect of Coadministration of Lidocaine on the Pain and Pharmacokinetics of Intramuscular Amikacin in Children with Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Randomized Crossover Trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2018 Dec;37(12):1199–1203).

‡Aceleste medicamente sunt recomandate doar ca agent însoțitor (Amoxicillinum /acid clavulanic) sau nu sunt incluse în grupele A, B și C, din cauza lipsei datelor din ultimele analize privind regimurile mai lungi de TB MDR la adulți (Isoniazidum*).

‡La sugari, Pyridoxinum poate fi administrată ca parte a unui sirop multivitamine.

° A se utiliza numai împreună cu carbapenemele și este disponibil numai în asociere cu Amoxicillinum ca co-amoxiclav. De exemplu, pentru banda de greutate de 24 până la <30 kg, se administrează Amoxicillinum / clavulanat, 500/125 mg pe zi.

Anexa 9. Managementul farmaco-terapeutic al reacțiilor adverse ale preparatelor utilizate în tratamentul TB DR.

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

Anexa 10. Corecția tratamentului antituberculos la pacienții cu insuficiență renală.

Medicament	Dozele recomandate și frecvența administrării la pacienții cu clearance-ul <30 ml/min sau la cei aflați la hemodializă
Isoniazidum*	Nu necesită ajustarea dozei și frecvenței de administrare
Rifampicinum*	Nu necesită ajustarea dozei și frecvenței de administrare
Pyrazinamidum	Doza de 25-35 mg/kg, de 3 ori pe săptămână
Ethambutolum	Doza de 15-25 mg/kg, de 3 ori pe săptămână
Rifabutinum*	Dozele uzuale pot fi administrate, dacă este posibil de monitorizat concentrația pentru a evita toxicitatea
Rifapentine	Nu necesită ajustarea dozei și frecvenței de administrare
Streptomycinum*	Doza de 15-25 mg/kg, de 2 sau 3 ori pe săptămână
Capreomycinum*	Doza de 15-25 mg/kg, de 2 sau 3 ori pe săptămână
Kanamycinum*	Doza de 15-25 mg/kg, de 2 sau 3 ori pe săptămână

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

Anexa 11. Managementul reacțiilor adverse ale preparatelor utilizate în tratamentul TB DR.

Reacția adversă	Medicamentul responsabil	Măsurile de management	Comentarii
------------------------	---------------------------------	-------------------------------	-------------------

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

Sindrom depresiv	Cs, FQ, H, Eto/Pro	Consiliere individuală sau de grup. Tratament cu antidepresante. Evaluarea raportului risc-beneficiu în vederea păstrării preparatului în doza uzuală, micșorată sau anularea lui din schema de tratament. Consultația psihiatrului.	Nu trebuie subestimate rolul condițiilor socioeconomice, ele fiind un factor important în dezvoltarea depresiei. Simptomele depresiei pot fi periodice și se pot micșora odată cu tratamentul eficient. Prezența în anamneză a perioadelor de depresie nu reprezintă o contraindicație pentru administrarea preparatelor nominalizate, dar indică o posibilitate crescută de apariție a depresiei pe parcursul tratamentului antituberculos.
Hipotiriodism	Eto/Pro, Ps	Monitorizarea TSH o dată la 2 luni. La necesitate se va asocia Levothyroxinum. Consultația endocrinologului.	Restabilire completă după anularea Ps și Eto. Asocierea Ps și Eto mai frecvent provoacă hipotiriodism decât la administrarea separată a acestora.
Greața și voma	Eto/Pro,Ps, Bdq, H, E, Z, Amx/Clv, Cfz, Lzd, Imp/cln	Aprecierea gradului de deshidratare, nivelul electroliților în sânge, probelor ficatului, ureea, creatinina serică La necesitate se va efectua rehidratarea și corecția electrolitică. Indicarea antiemeticeilor. Evaluarea raportului risc-beneficiu în vederea păstrării preparatului în doza uzuală, micșorată sau anularea lui din	Greața și voma sunt frecvente în primele săptămâni de tratament, dar se micșorează pe parcurs sau se supun tratamentului simptomatic.
Gastrită și dureri abdominale	Ps, Eto/Pro, Cfz, FQ, H, E, Z	Respectarea regimului dietetic. Asocierea H2- blocante, inhibitori ai pompei protonice, antacide, spasmolitice. Anularea pentru o perioadă scurtă 1-7 zile a preparatelor antiTB respective. Evaluarea raportului risc-beneficiu în vederea păstrării preparatului în doza uzuală, micșorată sau anularea lui din schema de tratament.	Formele grave de gastrită pot fi însoțite de hematemeză și/sau melenă(rar). Antacidele trebuie indicate la ore fixe pentru a evita dereglarea absorbției preparatelor antituberculoase (cu 2 ore până sau 3 ore după administrarea preparatelor antituberculoase). Dereglările date sunt reversibile.

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

Artralгии	Z, Bdq, FQ	Asocierea AINS, fizioterapiilor locale. Testarea probelor reumatice, nivelul acidului uric. Evaluarea raportului risc-beneficiu în vederea păstrării preparatului în doză uzuală, micșorată sau anularea lui din schema de tratament.	Frecvent artralgiile diminuează fără intervenții suplimentare. În timpul administrării Pyrazinamidum poate crește nivelul acidului uric. Allopurinolum nu corectează această deviere.
Reacții alergice	Toate medicamentele	În caz de prurit cutanat fără erupții cutanate: - tratament simptomatic cu antihistaminice și unguente hidratante; - monitorizare activă a bolnavului. În cazul erupțiilor cutanate alergice sau altor manifestări mai grave: - se va stopa administrarea preparatelor antituberculoase; - tratament desensibilizant; - enterosorbenti. La dispariția simptomelor alergice se va reîncepe tratamentul antituberculos cu introducerea treptată a preparatelor (de la cel mai inofensiv), cu creșterea treptată a dozelor. Evaluarea raportului risc-beneficiu în vederea păstrării preparatului în doză uzuală, micșorată sau anularea lui din schema de tratament. Consultația alergologului.	

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

Anexa 12. 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 molecular 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 13. Rezistență încrucișată între medicamentele antituberculoase.

Medicamentele	Rezistența încrucișată
Rifampicinum*	Rifampicinum* și Rifabutinum* au un nivel ridicat de rezistență încrucișată
Isoniazidum*	Ethionamidum*/Protionamida* pot avea o rezistență încrucișată cu Isoniazidum*, dacă mutația inhA este prezentă
Aminoglicozidele și polipeptidele	Amikacinum și Kanamycinum* au rezistență încrucișată foarte înaltă. Kanamycinum*/Amikacinum și Capreomycinum* au rezistență încrucișată moderată, care este asociată cu mutația rrs (implicațiile clinice nu sunt clare). Streptomycinum* are rezistență încrucișată redusă cu
Fluorochinolonele	Fluorochinolonele au rezistență încrucișată variabilă între ele. Datele <i>in vitro</i> sugerează că fluorochinolone de generație mai veche (Levofloxacinum, Gatifloxacinum*, Moxifloxacinum) rămân eficiente atunci când fluorochinolone de generație mai nouă (Ofloxacinum) demonstrează rezistență, cu toate că semnificația clinică a acestei constatări nu este cunoscută. Levofloxacinum este enantiomerul biologic activ al Ofloxacinum; prin urmare mutațiile care reduc sensibilitatea la Ofloxacinum vor reduce sensibilitatea la Levofloxacinum. Când Levofloxacinum (un fluorochinolon de generația a treia) demonstrează rezistență, nu se știe dacă chinolonele de generația a patra (Moxifloxacinum și Gatifloxacinum*) rămân eficiente, precum și utilizarea Moxifloxacinum lor în astfel de cazuri nu este standardizată. Nu se cunoaște dacă rezistența încrucișată este completă între fluorochinolonele de generația a patra (de exemplu, între Moxifloxacinum și Gatifloxacinum*).
Tioamidele	Ethionamidum* și Protionamidum* au rezistență încrucișată 100%
Thioacetazona	Rezistența încrucișată la Isoniazidum*, Ethionamidum*/Protionamidum* și PAS a fost raportată, dar, în general, este considerată joasă

Notă. Ofloxacinum este considerată a fi un fluorochinolon de generația a doua, Levofloxacinum de generația a treia, Moxifloxacinum și Gatifloxacinum* sunt considerate fluorochinolone de generația a patra.

Anexa 14. Penetrarea medicamentelor antituberculoase în lichidul cefalorahidian.

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

Anexa 15. Teste IGRA (Interferon gamma releasing assay).

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

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

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

Caracteristicile testului „QuantiFERON-TB Gold”

- Este un test de laborator efectuat din sânge, utilizând antigenele specifice CFP-10, ESAT-6 și TB 7.7, care sunt prezente numai la *M. tuberculosis*.
- Are înaltă specificitate (peste 99%) și sensibilitate (95%), fiind eliminate astfel reacțiile fals- pozitive, întâlnite la testul Mantoux.

- Acest test folosește Ag specifice pentru a stimula limfocitele T din sângele pacientului.
- Dacă a existat o expunere anterioară la *M. tuberculosis*, limfocitele T vor produce γ -interferon (INF-gamma).

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

- O metodă de detectare a infecției cu *M. tuberculosis*, care este într-adevăr capabilă să surmonteze problema vaccinării BCG* și a infecțiilor micobacteriene netuberculoase..
- Rezultatele la „QuantiFERON-TB Gold” sunt mult mai obiective, fără să intervină erori în citire și interpretare.

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

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

Anexa 16. 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,						
Datele medicului curant (nume, prenume, telefon de						
Numărul fișei medicale						
Ziua, luna, anul de naștere a pacientei/lui (ZZ-LL-AAAA)						
Sexul pacientei/ lui					Masculin ☐	Feminin ☐
Mediul de reședință a pacientei/lui					Urban ☐	Rural ☐
1.	Depistare si profilaxie	Da	N	N	Modul de verificare	Comentariul auditorului
		u		/		
1.1	Depistare activa in grupul de risc TB					
	A fost efectuată culegerea anamnesticalui?				Examinarea fișei medicale	
	S-a evaluat tabloul clinic?				Examinarea fișei medicale	
	S-a efectuat Rx OCT?				Examinarea fișei medicale,	
	S-a efectuat TCT sau IGRA ?				Examinarea fișei medicale	
1.2	Depistare pasiva la adresare cu simptome sugestive pentru TB					
	A fost efectuată culegerea anamnesticalui și evaluarea factorilor				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				Examinarea TB-05, TB04, TB03, SIME	
	S-a efectuat Rx OCT ?				Examinarea fișei medicale	
	In caz de BAAR neg, s-a administrat tratament antibacterian nespecific 7-10				Examinarea fișei medicale	

	S-a evaluat bolnavul posttratament antibacterian?				Examinarea fișei medicale, TB03, SIME	
	S-au colectat 2 probe de spută pentru examinare microbiologică cu scop de				Examinarea TB-05, TB04,	
	S-a efectuat Rx OCT digitala sau convențională?				Examinarea fișei medicale	
	S-a indicat CT pentru diagnostic diferențial? (la necesitate)				Examinarea fișei medicale	
1.3	Profilaxia specifica					
	S-a efectuat BCG*?				Examinarea fișei medicale	
	S-a efectuat tratament TPT la copii din contact cu bolnavi TB?				Examinarea fișei de	
	S-a efectuat TPT la copii care trăiesc cu HIV?				Examinarea fișei de	
	S-a efectuat tratament TPT la copii din					
1.4	Profilaxia nespecifică					
	S-a efectuat școlarizarea pacientului privitor la măsurile de control a				Examinarea fișei medicale	
2.	Diagnostic	Da	Nu	N /	Modul de verificare	Comentariul auditorului
2.1	Microbiologic conform algoritmului					
	S-a aplicat algoritmul examinării microbiologice cu scop de diagnostic				Examinarea TB-05, TB04,	
	S-au colectat doua probe la BAAR,					
	S-a investigat prin Xpert MTB/RIF Ultra?				Examinarea TB-05, TB04,	
	S-a investigat prin BACTEC cu TSM?				Examinarea TB-06, TB04,	
	S-a investigat prin LJ cu TSM?				Examinarea TB-06, TB04,	
2.2	Examen radiologic					
	S-a efectuat Rx OCT?				Examinarea fișei medicale	

2.3	S-a efectuat testul la HIV?				Examinarea fișei	
	La rezultat pozitiv, s-a investigat				Rezultatul	
	S-a indicat Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum?				Examinarea fișei medicale	
	La rezultat pozitiv, a fost consultat de către infecționist?				Examinarea fișei medicale	
	A fost indicat TARV?				Examinarea fișei	
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,	
3.	Tratament	Da	N	N	Modul de verificare	Comentariul auditorului
	A fost discutat cu pacientul sau reprezentantul legal al acestuia și semnat consimțământul informat				Examinarea fișei medicale	
	A fost inițiat tratamentul?				Examinarea TB-01, TB03,	
	Au fost respectate principiile de tratament standardizat conform				Examinarea TB-01, SIME	
	Respectarea schemei de tratament.				Examinarea fișei medicale, TB-01, SIME	
	Respectarea duratei tratamentului.				Examinarea fișei medicale, TB-01, SIME	
	Respectarea dozelor de medicamente conform masei corporale a pacientului.				Examinarea fișei medicale, TB-01, SIME	
	Respectarea criteriilor de spitalizare				Examinarea	
	Respectarea criteriilor de externare				Examinarea	

	In TB sensibilă s-au indicat preparate combinate?			Examinarea TB-01, SIME	
	Modificarea schemei de tratament s-a efectuat din cauza reacțiilor adverse/intoleranței?			Examinarea fișei medicale, TB-01, SIME	
	A fost cazul prezentat la Comitetul de Management TB DR? (pentru cazurile			Examinarea fișei medicale,	
	Se monitorizează reacțiile adverse?			Examinarea fișei medicale	
	Reacțiile adverse înregistrate			Examinarea fișei medicale, SIME TB, Declararea RA către	
	Se efectuează monitorizarea tratamentului?			Examinarea fișei medicale, SIME TB,	
	Monitorizarea clinică (cu respectarea perioadelor pentru examinare conform			Examinarea fișei medicale	
	Monitorizarea microbiologică (cu respectarea perioadelor pentru examinare conform PCN)?			Examinarea fișei TB-05, SIME	
	Monitorizarea radiologică (cu respectarea perioadelor pentru examinare conform PCN)?			Examinarea fișei medicale, SIME TB,	
	Monitorizarea prin examen paraclinic (conform recomandărilor PCN)?			Examinarea fișei medicale	
	Interpretarea rezultatelor analizelor și întreprinderea măsurilor în caz de			Examinarea fișei medicale	
	Prezentarea periodică a pacienților la Comitetul de Management TB DR (conform recomandărilor)			Prezența deciziilor Comitetului de	
	Executarea recomandărilor Comitetului de Management TB DR			Examinarea fișei medicale,	
	Evaluarea rezultatelor de tratament a pacienților conform criteriilor			Examinarea fișei medicale,	

	Rezultatul tratamentului	1 = vindecat 2 = tratam încheiat 3 = eșec 41 = PS plecat temporar din RM 42 = PS plecat definitiv din RM 43 = PS / altele 51 = deces TB 52 = deces alt motiv 7 = neevaluat 81 =			Examinarea fișei medicale, SIME TB	
4.	Aderenta la tratament	Da	N u	N / A	Modul de verificare	Comentariul auditorului
	Consilierea pacientului/ei documentată				Examinarea fișei	
	Este tratamentul administrat DOT/ VST?				Examinarea fișei medicale,	
	Beneficiază de suport motivațional?				Examinarea fișei	
	Suport CNAM				Examinarea fișei	
	Suport FG				Examinarea fișei	
	Suport APL				Examinarea fișei	
	Alte (specificați)				Examinarea fișei	
5.	Examinarea contingentului	Da	N	N /	Modul de	C o m e n t a r i u l

5.1	În cazul pacientului pierdut din supraveghere, s-a întreprins măsuri			Examinarea fișei	
5.2	În cazul pacientului cu eșec s-a analizat cauza eșecului?			Examinarea fișei	
5.3	În cazul pacientului cu eșec s-au întreprins măsuri în corecția			Examinarea fișei	
6.	Informația referitor la cazul TB coincide cu informația înregistrată suport hârtie, format electronic?			Examinarea fișei medicale, TB01,	
Rezultatele au fost comunicate Medicul curant:					

Anexa 17. 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 imun 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 staturoponderal. 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 durata 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!

BIBLIOGRAFIE

1. A family-centered approach to the treatment and prevention of drug-resistant tuberculosis in children and adolescents: counseling tools and approach. Khayelitsha, South Africa: Medecins Sans Frontieres; 2021 (http://sentinel-project.org/wp-content/uploads/2021/12/Peds_Counseling_Outline_V3.pdf).
2. BCG vaccines: WHO position paper - February 2018. Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/260307>).
3. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/342899>).
4. Crudu V. Controlul infecției în instituțiile medicale implicate în managementul tuberculozei rezistente. Ghid. Chișinău, 2012.
5. Definitions and reporting framework for tuberculosis: 2013 revision (updated December 2014 and January 2020). Geneva: World Health Organization; 2013 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/79199>).
6. Fritschi N, Curtis N, Ritz N. Bacille Calmette Guerin (BCG) and new TB vaccines: specific, cross-mycobacterial and off-target effects. Paediatr Respir Rev. 2020;36:57-64.
7. Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022 (<https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>).
8. Global manual on surveillance of adverse events following immunization. World Health Organization 2014 (Revised March 2016).
9. Ghid privind supravegherea evenimentelor adverse post-imunizare, aprobat prin Ordinul MSMPS al RM nr.752 din 26.06.2019
10. Information sheet: observed rate of vaccine reactions - bacille Calmette-Guerin (BCG) vaccine. Geneva: World Health Organization; 2012.
11. Management of Drug-Resistant Tuberculosis in Children: A Field Guide. Boston, USA: The Sentinel Project for Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis; November 2018, Fourth edition. http://www.stoptb.org/wg/dots_expansion/childhoodtb/assets/documents/Updated_DRTB-Field-Guide-2019-V3.pdf
12. Programului național de răspuns la tuberculoză pentru anii 2022-2025, aprobat prin Hotărârea Guvernului RM nr. 107, din 23.02.2022. https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=130171&lang=ro
13. Protocolul clinic național “Tuberculoza la adult”. Chișinău, 2020.
14. Report of the meeting to review the paediatric antituberculosis drug optimization priority list. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/340316>).
15. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2022 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/352522/9789240046764-eng.pdf>)
16. WHO operational handbook on tuberculosis: module 5: management of tuberculosis in children and adolescents <https://www.who.int/publications/i/item/9789240046832>

17. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention - tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/331170>).
18. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 1: prevention - tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/331525>).
19. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 2: screening - systematic screening for tuberculosis disease. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/340256>).
20. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 2: screening - systematic screening for tuberculosis disease. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/340255>).
21. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/342331>).
22. World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/342369>).
23. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-susceptible tuberculosis treatment, 2022 update. Geneva, World Health Organization; 2022.
24. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-susceptible tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2022.
25. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment - care and support during tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2022.
26. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update <https://www.who.int/publications/i/item/9789240063129>
27. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update <https://www.who.int/publications/i/item/9789240065116>
28. WHO, UNICEF. Statement on the use of child-friendly fixed-dose combinations for the treatment of TB in children. 2017. https://www.who.int/tb/areas-of-work/children/WHO_UNICEFchildhoodTBFDCs_Statement.pdf?ua=1