

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
SOCIETATEA ROMÂNĂ DE PNEUMOLOGIE - SECȚIUNEA TUBERCULOZA
UNITATEA DE ASISTENȚĂ TEHNICĂ ȘI MANAGEMENT – PNPSCT
INSTITUTUL DE PNEUMOTIZIOLOGIE “MARIUS NASTA”



GHID NAȚIONAL MANAGEMENTUL TUBERCULOZEI ȘI AL ALTOR MICOBACTERIOZE

București 2026

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
SOCIETATEA ROMÂNĂ DE PNEUMOLOGIE - SECȚIUNEA TUBERCULOZA
UNITATEA DE ASISTENȚĂ TEHNICĂ ȘI MANAGEMENT – PNPSCT
INSTITUTUL DE PNEUMOFIZIOLOGIE “MARIUS NASTA”

GHID NAȚIONAL MANAGEMENTUL TUBERCULOZEI ȘI AL ALTOR MICOBACTERIOZE



Editura Curtea Veche
2026

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României

Ghid Național Managementul tuberculozei și al altor micobacterioze :
București : Curtea Veche, 2026

Conține bibliografie

ISBN 978-606-792-084-0

„Orice interes manifestat față de boală și moarte nu reprezintă decât o altă expresie a interesului pentru viață.”

Thomas Mann

Prefață

La 144 de ani de la descoperirea bacilului tuberculos, tuberculoza continuă să reprezinte o problemă majoră de sănătate publică la nivel global. Anual sunt raportate milioane de cazuri noi de îmbolnăvire, iar un număr semnificativ de persoane își pierd viața din cauza acestei afecțiuni. Progresele științifice realizate în a doua jumătate a secolului XX, în special introducerea terapiei antituberculoase în anii '50, alături de politicile și strategiile promovate de Organizația Mondială a Sănătății, au constituit repere fundamentale în consolidarea eforturilor de control al bolii.

În România, reorganizarea pe baze moderne a rețelei de control al tuberculozei, inițiată după anul 1989 prin implementarea strategiilor de sănătate publică recomandate la nivel internațional, a contribuit la îmbunătățirea progresivă a indicatorilor epidemiologici și la repoziționarea țării în contextul european al incidenței bolii. Cu toate acestea, tuberculoza și alte micobacterioze continuă să aibă un impact semnificativ asupra stării de sănătate a populației și asupra funcționării sistemului sanitar.

În contextul evoluțiilor recente din domeniul medicinei bazate pe dovezi și al actualizării recomandărilor internaționale elaborate de Organizația Mondială a Sănătății în perioada 2022–2025, a devenit necesară revizuirea și actualizarea cadrului național de practică în domeniul tuberculozei și al altor micobacterioze. Ghidul național anterior (ediția 2022) nu mai reflectă în totalitate standardele actuale privind definițiile de caz, strategiile terapeutice și abordarea integrată a pacienților.

Elaborarea și actualizarea ghidurilor de practică medicală reprezintă o responsabilitate a Ministerului Sănătății, realizată prin comisiile de specialitate, în colaborare cu societățile științifice de profil, în cadrul Programelor Naționale de Sănătate Publică, în conformitate cu prevederile legislației în vigoare.

Prezentul ghid oferă informații actualizate privind epidemiologia tuberculozei și a altor micobacterioze, definițiile de caz, diagnosticul și managementul tuberculozei sensibile, al infecției tuberculoase și al infecțiilor determinate de micobacterii non-tuberculoase. De asemenea, documentul integrează recomandări referitoare la identificarea și monitorizarea reacțiilor adverse, managementul contactilor, serviciile de suport destinate pacienților, precum și procedurile de înregistrare, monitorizare și evaluare a rezultatelor terapeutice.

Prin conținutul său, documentul „Ghid Național–Managementul Tuberculozei și al altor micobacterioze” pune la dispoziția specialiștilor implicați în diagnosticul, tratamentul și supravegherea acestor afecțiuni un instrument metodologic unitar, riguros și adaptat contextului actual al practicii medicale, contribuind la standardizarea intervențiilor și la optimizarea managementului tuberculozei și al altor micobacterioze în România.

Prof.univ Dr. Florin Dumitru Mihălțan

COORDONATORI (în ordinea alfabetică):

Florin Dumitru Mihălțan

Președinte Societatea Română de Pneumologie

Prof. univ. - Facultatea de Medicină și Farmacie Carol Davila, București

Medic primar pneumolog, Doctor în Științe Medicale

Institutul de Pneumoftiziologie "Marius Nasta", București

Membru titular -Academia de Științe Medicale

Membru consiliului științific -Asociația Medicală de prevenție prin stil de viață

Gilda Georgeta Popescu

Coordonator Național - Unitatea de Asistență Tehnică și Management PNPSCT

Medic primar pneumolog, Doctor în Științe Medicale

Președinte Subcomisia pentru Controlul Tuberculozei a Ministerului Sănătății

Membru comitet director Secțiunea TB a SRP

Formator în domeniul pneumologiei - prevenirea și terapia tuberculozei

Conf. univ. - Facultatea de Medicină - Universitatea Titu Maiorescu, București

Adriana Socaci

Președinte Secțiunea Tuberculoza - Societatea Română de Pneumologie

Expert instruiți metodologice și formare profesională,

Unitatea de Asistență Tehnică și Management PNPSCT

Medic primar pneumolog, Doctor în Științe Medicale

Membru Subcomisia pentru Controlul Tuberculozei a Ministerului Sănătății

Coordonator tehnic județean Timiș- NPSCT

Formator în domeniul pneumologiei - prevenirea și terapia tuberculozei

Formator de formare profesională a adulților- acreditat de Ministerul Educației

și Ministerul Muncii și Solidarității Sociale

Coordonator Ambulatoriul de Specialitate-Dispensar TB, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și

Pneumoftiziologie "Dr. Victor Babeș" Timișoara

Cadru didactic asociat Facultatea de Medicină-Universitatea de Vest "Vasile Goldiș" Arad

AUTORI (în ordinea alfabetică):

Mara Bălțeanu

Medic primar pneumolog, Doctor în Științe Medicale

Institutul de Pneumoftiziologie "Marius Nasta", București

Șef lucrări - Facultatea de Medicină - Universitatea Titu Maiorescu, București

Nicoleta Valentina Cioran

*Responsabil Departament Monitorizare-Evaluare, Unitatea de Asistență Tehnică
și Management PNPSCT*

Medic primar Sănătate Publică și Management, Doctor în Științe Medicale

Șef Lucrări - Facultatea de Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie

„Carol Davila”, București

Roxana Coriu

Responsabil laboratoare TB Unitatea de Asistență Tehnică și Management PNPSCT

Medic primar laborator, Institutul de Pneumoftiziologie "Marius Nasta" București

Victor Ionel Grecu

Coordonator tehnic județean Dolj - PNPSCT

Medic primar pneumolog, Doctor în Științe Medicale

Membru Subcomisia pentru Controlul Tuberculozei a Ministerului Sănătății

Dispensar TB Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Pneumoftiziologie "Victor Babeș" Craiova

Elena Hogeia

Șef laborator Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Pneumoftiziologie "Dr. Victor Babeș" Timișoara

Medic primar laborator. Doctor în Științe Medicale

Conf. univ. - Facultatea de Medicină - Universitatea de Medicină și Farmacie Timișoara

Daniela Mihăilescu

Responsabil pediatrie TB Unitatea de Asistență Tehnică și Management PNPSCT

Medic primar pneumolog, Doctor în Științe Medicale

Dispensar TB Sector 4, Institutul de Pneumoftiziologie "Marius Nasta", București

Elena Ramona Nedelcu

Responsabil Deartament Supervizare activitate PNPSCT, Unitatea de Asistență Tehnică

și Management PNPSCT

Medic primar pneumolog, Institutul de Pneumoftiziologie "Marius Nasta", București

Cristina Marcela Popa

Responsabil Departament TB- DR Unitatea de Asistență Tehnică și Management PNPSCT

Medic primar pneumolog, Institutul de Pneumoftiziologie "Marius Nasta", București

Adriana Ioana Sorete Arbore

Coordonator tehnic județean Iași - PNPSCT

Medic primar pneumolog, Doctor în Științe Medicale

Membru Subcomisia pentru Controlul Tuberculozei a Ministerului Sănătății

Coordonator Dispensar TB, Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie Iași

Emilia Tabacu

Responsabil medical Unitatea de Asistență Tehnică și Management PNPSCT

Medic primar pneumolog, Doctor în Științe Medicale

Institutul de Pneumoftiziologie "Marius Nasta", București

Mirela Tudorache

Coordonator tehnic București - PNPSCT

Medic primar pneumolog

Membru Subcomisia pentru Controlul Tuberculozei a Ministerului Sănătății

Dispensar TB Sector 3, Spitalul de Pneumoftiziologie "Sfântul Ștefan" București

Aviz consultativ de principiu favorabil Colegiul Medicilor din România: nr. 3773/05.05.2026

CUPRINS

1. INTRODUCERE	12
2. CONTEXT EPIDEMIOLOGIC: TB ȘI ALTE MICOBACTERIOZE	13
3. DEPISTAREA CAZURILOR DE TUBERCULOZĂ	15
3.1. Depistarea pasivă a cazurilor de TB	15
3.2. Depistarea activă a cazurilor de TB	16
3.3 Screeningul sistemantic pentru tuberculoză	17
3.4. Ancheta epidemiologică	18
4. MANAGEMENTUL INFECȚIEI TUBERCULOASE	20
4.1. Identificarea populației la risc pentru testare ITB și tratament preventiv	20
4.2. Depistarea ITB și excluderea bolii active TB	21
4.3. Instrumente pentru diagnosticul ITB	22
4.4. Tratamentul infecție tuberculoase	26
4.5. Monitorizarea și evaluarea tratamentului preventiv	28
4.6. Aspecte etice ale tratamentului preventiv	29
5. DIAGNOSTICUL TUBERCULOZEI DROG-SENSIBILE	30
5.1. Diagnosticul bacteriologic al tuberculozei drog-sensibile	31
5.2. Diagnosticul tuberculozei pulmonare	34
5.3. Diagnosticul tuberculozei extrapulmonare	36
5.4. Diagnosticul tuberculozei la copii și adolescenți	36
5.5. Diagnosticul tuberculozei la persoanele infectate HIV	38
5.6. Diagnosticul tuberculozei drog-rezistente	39
6. TRATAMENTUL TUBERCULOZEI DROG-SENSIBILE	40
6.1. Principii generale de tratament în tuberculoza drog-sensibilă	40
6.2. Opțiuni în tratamentul tuberculozei drog-sensibile	41
6.3 Reguli de inițiere și administrare a tratamentului în tuberculoza drog-sensibilă	42

6.4	Tratamentul formelor de tuberculoză extrapulmonară	43
6.5	Tratamentul tuberculozei drog-sensibile la copii și adolescenți	43
6.6	Tratamentul tuberculozei drog-sensibile la pacienții cu infecție HIV	45
6.7	Tratamentul tuberculozei drog-sensibile în situații speciale	45
6.8.	Terapii adjuvante în tuberculoza drog-sensibilă	47
6.9.	Tratamentul tuberculozei drog-rezistente	47
7.	MODELE DE ÎNGRIJIRE PENTRU PACIENȚII CU TUBERCULOZĂ	48
8.	MANAGEMENTUL REACȚIILOR ADVERSE ÎN TRATAMENTUL TB-DS	50
8.1.	Principii generale ale managementului reacțiilor adverse	50
8.2.	Algoritm general de management al reacțiilor adverse	50
8.3.	Grupuri populaționale cu risc crescut de reacții adverse	51
8.4.	Managementul hepatotoxicității induse de tratamentul antiuberculos	51
8.5.	Educația pacientului și măsuri de prevenire a reacțiilor adverse	53
9.	NOTIFICAREA ȘI CIRCUITUL INFORMAȚIONAL AL CAZURILOR TB-DS	54
9.1	Termeni și definiții utilizate în înregistrarea cazurilor TB-DS	54
9.2.	Înregistrarea informațiilor privind cazurile TB-DS	57
9.3.	Monitorizarea cazurilor TB-DS	58
9.4.	Evaluarea cazurilor TB-DS	60
9.5.	Indicatori de rezultat privind managementul cazurilor TB-DS	61
10.	MANAGEMENTUL SĂNĂTĂȚII MINTALE ÎN TUBERCULOZĂ	62
11.	INTERVENȚII PENTRU SCHIMBAREA COMPORTAMENTELOR	64
12.	INTERVENȚII DE PREVENIRE A TUBERCULOZEI	68
12.1.	Vaccinarea BCG	68
12.2.	Tratamentul preventiv pentru tuberculoză	70
12.3.	Prevenirea și controlul infecției TB în unitățile de îngrijire și comunitate	70
13.	MANAGEMENTUL ALTOR MICOBACTERIOZE	73
13.1.	Definiții și considerente generale privind micobacteriozele	73

13.2. Forme clinice ale bolilor determinate de micobacterioze	73
13.3. Caracteristici ale micobacteriozelor în funcție de specie	74
13.4. Diagnosticul bolilor determinate de micobacterioze	75
13.5. Tratamentul bolilor determinate de micobacterioze	77
13.6. Monitorizarea și evaluarea tratamentului în bolile determinate de micobacterioze	77
13.7. Prevenția și măsurile de sănătate publică în micobacterioze	79
13.8. Coinfecția TB – NTM: considerații clinice și de management	80
ANEXE LA GHID (1-38)	82
BIBLIOGRAFIE	150

Lista tabelelor:

- Tabelul nr.1. Clasificarea reacției pozitive TCT în funcție de populația testată (pg.23)
- Tabelul nr. 2. Reacții TCT fals pozitive / negative (pg. 24)
- Tabelul nr. 3. Grupuri de risc eligibile pentru TPT (pg. 27)
- Tabelul nr. 4. Aspecte clinico-radiologice și bacteriologice în coinfecția TB-HIV (pg.39)
- Tabelul nr. 5. Regimuri terapeutice pentru TB-DS pe grupe de vârstă și severitatea bolii (pg.41)
- Tabelul nr.6. Dozele medicamente antituberculoase utilizate în tratamentul TB-DS (pg.42)
- Tabelul nr. 7. Regimuri terapeutice pentru TB-DS la copii și adolescenți (pg.44)
- Tabelul nr. 8. Dozele medicamentelor utilizate în TB-DS la copii și adolescenți (0-14 ani) (pg.44)
- Tabelul nr. 9. Monitorizarea răspunsului terapeutic în TB-DS (pg.58)
- Tabelul nr.10. Evaluarea cazurilor TB-DS (pg.60)
- Tabelul nr.11. Indicatori de rezultat privind managementul cazurilor TB -DS (pg.61)
- Tabelul nr. 12. Triada de diagnostic pentru BP-NTM (pg.76)
- Tabelul nr.13. Monitorizarea tratamentului în micobacterioze (pg.78)

Lista figurilor:

- Figura nr. 1. Algoritmul de diagnostic al ITB și inițierea TPT (pg.21)
- Figura nr. 2. Algoritm de diagnostic TB (pg.30)

Listă abrevieri:

ABG = Antibiotograma, testarea sensibilității la substanțele antituberculoase
AE = Ancheta epidemiologică
ALAT (TGP) = Alaninaminotransferază
ANMDM = Agenția Națională a Medicamentelor și Dispozitivelor Medicale
ASAT (TGO) = Aspartataminotransferaza
BAAR = Bacili acido-alcool-rezistenți
BCG = Bacilul Calmette-Guérin
BP-NTM = Boală pulmonară NTM
CRP= Proteina C Reactivă
CTJ = Coordonatorul tehnic județean
DOT = Tratament direct observat (Directly Observed Treatment)
DR = Drog rezistență
DPF = Dispensar de pneumoftiziologie
DSPJ= Direcția de Sănătate publică Județeană
DZ = Diabet zaharat
ECDC = European Centre for Disease Prevention and Control (Centrul European pentru Prevenirea și Controlul Bolilor Transmisibile)
GTR = Global Tuberculosis Report
HIV = Virusul imunodeficienței umane
QFT = Quantiferon TB
IGRAs = Teste de eliberare a interferonului gama
INPMN = Institutul Național de Pneumoftiziologie „Marius Nasta” București
INSP-CNSCBT = Institutul Național de Sănătate Publică- Centrul Național de Supraveghere și Control al Bolilor Transmisibile
IRC = Insuficiență renală cronică
IRIS = Sindrom de reconstrucție imună
ITB = Infecție TB
LBA = Lavaj bronhio-alveolar
LCR = Lichid cefalorahidian
LRR = Laborator Regional de Referință
LNR = Laborator Național de Referință
LPA = Line probe assay (testul sondei de linie)
MAC = Mycobacterium avium complex
MS = Ministerul Sănătății
MTB = Mycobacterium tuberculosis
NTM = Micobacterioze non-tuberculoase

PIHIV = Persoane infectate HIV

PNPSCT = Programul Național de Prevenire, Supraveghere și Control al Tuberculozei

OMS = Organizația Mondială a Sănătății

RAPI = Reacții adverse postvaccinale indezirabile

TCT=Test cutanat la tuberculină

TB = Tuberculoză

TB-DR = TB drog-rezistentă

TB-DS = TB drog-sensibilă

TBEP = TB extrapulmonară

TBP = TB pulmonară

TB Hr = TB sensibilă la rifampicină și rezistentă la izoniazidă

TB-RR= TB rezistentă la rifampicină

TB-MDR = TB multidrogrezistentă;

TB-MDR/RR= TB multidrogu sau rezistentă la rifampicină

TB pre-XDR = TB pre-extensivrezistentă;

TPT = Tratament preventiv pentru tuberculoză

UATM = Unitatea de Asistență Tehnică și Management

VSH= Viteza de sedimentarea a hematiilor

Medicamente antituberculoase

Etambutol = E, ETB

Etionamidă = Etm, Eto

Fluorochinolone = FQ, Q

Isoniazidă = H, HIN, INH

Levofloxacină = Lfx

Moxifloxacină = M, Mfx

Pirazinamidă = Z, PZM

Rifapentină = P, Rfp

Rifampicină = R, RIF, RMP

CAPITOLUL 1. INTRODUCERE

Tuberculoza (TB) rămâne una dintre principalele probleme de sănătate publică la nivel global, continuând să determine o povară semnificativă de morbiditate și mortalitate în numeroase regiuni ale lumii, în special în țările cu venituri mici și medii.⁽¹⁾ În ciuda progreselor importante înregistrate în ultimele două decenii, pandemia COVID-19 a generat perturbări majore în activitățile de depistare, diagnostic și tratament, ceea ce a dus la stagnarea sau chiar reversia unor câștiguri epidemiologice.^(2,3)

Controlul eficient al tuberculozei se bazează pe actualizarea permanentă a strategiilor de prevenire, depistare, diagnostic și tratament, în acord cu recomandările globale ale Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) și ale Centrului European de Prevenire și Control al Bolilor (ECDC)⁽⁴⁻⁶⁾. Strategia End TB, implementată pentru perioada 2015–2035, subliniază necesitatea reducerii dramatice a incidenței și mortalității prin TB, prin extinderea accesului la diagnostic molecular rapid, asigurarea tratamentului adecvat pentru toate formele de boală, consolidarea îngrijirilor centrate pe pacient și intensificarea intervențiilor de prevenire.^(4,7)

Determinantele sociale, economice și demografice — precum supraaglomerarea urbană, sărăcia, migrația, vulnerabilitatea socială, prevalența crescută a infecției HIV și extinderea formelor chimiorezistente — continuă să contribuie la persistența endemicității în multe regiuni ale lumii.^(1,8) În acest context, consolidarea sistemelor de sănătate, integrarea serviciilor și abordarea multidisciplinară sunt esențiale pentru întreruperea transmiterii comunitare.

Acest Ghid Național privind managementul tuberculozei și al altor micobacterioze oferă cadrul normativ, metodologic și operațional necesar pentru personalul medical implicat în prevenirea, depistarea, diagnosticul, tratamentul, monitorizarea și controlul tuberculozei și al infecției tuberculoase (ITB), precum și pentru managementul micobacteriozelor non-tuberculoase.⁽⁴⁻⁶⁾

Ghidul se aliniază la recomandările OMS, ECDC și ale altor organisme internaționale, precum și la legislația și protocoalele naționale în vigoare. El integrează noile evidențe științifice, introduce definiții actualizate, recomandări bazate pe dovezi și algoritmi moderni de diagnostic și tratament. Obiectivul fundamental este asigurarea unui management standardizat, echitabil și eficient al tuberculozei și al altor micobacterioze la nivel național, cu îngrijiri centrate pe pacient și cu implementarea unor intervenții de sănătate publică cu impact major.⁽⁴⁻⁷⁾

Mențiuni privind structura și domeniul de aplicabilitate al ghidului.

Prezentul ghid se concentrează asupra aspectelor clinice, diagnostice și terapeutice ale tuberculozei și altor micobacterioze și reprezintă documentul actualizat de referință pentru practica medicală în acest domeniu, în concordanță cu recomandările actuale ale OMS și ECDC.

Capitolele referitoare la organizarea rețelei de control al tuberculozei, existente în edițiile anterioare, nu au fost incluse în ediția curentă, întrucât, conform cadrului instituțional stabilit de Ministerul Sănătății, acestea sunt reglementate distinct prin documente normative specifice (ordine de ministru, metodologii și proceduri operaționale).

Această delimitare are scopul de a asigura coerența utilizării ghidului și de a evita necesitatea consultării paralele a edițiilor anterioare.

CAPITOLUL 2. CONTEXT EPIDEMIOLOGIC: TB ȘI ALTE MICOBACTERIOZE

Scop: Analizarea principalelor tendințe și indicatori ai contextului epidemiologic al tuberculozei și al altor micobacterioze la nivel global, regional și național, cu accent pe dinamica incidenței, mortalității, rezistenței la medicamente și emergența infecțiilor cu micobacterii non-tuberculoase, precum și pe implicațiile acestora pentru strategiile de prevenire și control.

Context epidemiologic global al tuberculozei

Tuberculoza continuă să reprezinte una dintre principalele cauze de morbiditate și mortalitate prin boli infecțioase la nivel global, în ciuda progreselor realizate în ultimii ani în ceea ce privește diagnosticul, tratamentul și prevenția.⁽¹⁾ Global Tuberculosis Report (GTR) 2025 evidențiază o evoluție moderat favorabilă a indicatorilor epidemiologici, dar și persistența unui număr semnificativ de cazuri nediagnosticate și netratate.^(1,9,10)

Conform GTR 2025, în anul 2024, 10,7 milioane persoane au dezvoltat boala tuberculoasă la nivel mondial. Rata globală de incidență a fost de 131 cazuri/100 000 locuitori (95% UI: 122–141). Aproximativ 5,8% din cazurile noi au survenit la persoane infectate HIV. Numărul total estimat de decese prin TB în 2024 a fost de aproximativ 1,23 milioane.^(1,9)

La nivel global, 8,3 milioane persoane au fost diagnosticate și au primit tratament, reprezentând 78% dintre cei estimați că s-au îmbolnăvit. Se constată o scădere cu ~2% a incidenței și cu ~3% a mortalității față de anul precedent, însă rămâne un deficit de aproximativ 2,4 milioane cazuri nediagnosticate sau neînregistrate anual.^(1,10,11)

Interpretarea globală evidențiază că trendul descendent este real, dar insuficient pentru a atinge țintele Strategiei End TB; persistă îngrijorări legate de subdiagnostic, finanțarea insuficientă a programelor de control a TB și impactul rezistenței antimicrobiene.⁽¹⁰⁻¹²⁾

Context epidemiologic al tuberculozei în România

În ultimele două decenii, România a înregistrat progrese semnificative în controlul tuberculozei, însă continuă să prezinte cea mai mare incidență a bolii din Uniunea Europeană (UE).⁽⁵⁾ Scăderea susținută a poverii TB este rezultatul reorganizării rețelei naționale de control, al extinderii utilizării diagnosticelor moleculare și al standardizării tratamentului.^(5,13)

Conform datelor naționale validate de Programul Național de Prevenire, Supraveghere și Control al Tuberculozei (PNPSCT) și de Institutul Național de Sănătate Publică-Centrul Național de Supraveghere și Control al Bolilor Transmisibile (INSP-CNSCBT):^(5,13,14)

- Incidența TB s-a redus de la 142,2/100 000 în 2002 la sub 45/100 000 în 2024;
- Un minim epidemic a fost înregistrat în 2020 (37,3/100 000), influențat de contextul pandemiei COVID-19;
- Mortalitatea prin TB a scăzut constant, ajungând la valori sub 4/100 000;
- Proporția pacienților testați prin metode rapide (teste moleculare) la momentul diagnosticului a depășit 50% în 2024, față de 26–30% în 2017–2018;
- Rata de succes terapeutic pentru cazurile noi TB sensibile la medicamente a depășit 80%;
- Rata de succes pentru TB-MDR/RR rămâne în jurul valorii de 50%, similar tendințelor europene.

Aceste date confirmă o evoluție favorabilă a indicatorilor epidemiologici, însă menținerea unei incidențe ridicate comparativ cu alte state membre UE reflectă persistența unor vulnerabilități structurale și necesitatea consolidării intervențiilor de sănătate publică.

Context epidemiologic al micobacteriozelor non-tuberculoase

Deși Global Tuberculosis Report 2025 nu include date sistematice privind micobacteriozele non-tuberculoase (NTM) ⁽¹⁾, literatura internațională evidențiază o creștere a prevalenței acestora, în special în țările dezvoltate. ⁽¹⁵⁾

Infecțiile cu micobacterii non-tuberculoase sunt asociate frecvent cu:

- vârsta înaintată;
- boli pulmonare cronice (BPOC, bronșiectazii);
- imunosupresie;
- utilizarea terapiei biologice.

Creșterea relevanței clinice a acestor infecții impune o diferențiere diagnostică riguroasă față de tuberculoză și integrarea acestora în cadrul serviciilor specializate de pneumologie și control al tuberculozei.

În România, deși numărul cazurilor de micobacterioze non-tuberculoase rămâne relativ redus, tendința este una de creștere progresivă, justificând includerea acestora într-un cadru unitar de abordare în prezentul ghid.

Implicații pentru controlul tuberculozei și al altor micobacterioze

Analiza contextului epidemiologic evidențiază următoarele aspecte esențiale:

- Scăderea globală a incidenței și mortalității tuberculozei este insuficientă pentru atingerea țintelor Strategiei End TB;
- Subdiagnosticarea rămâne principala barieră în controlul tuberculozei la nivel global;
- România continuă să prezinte cea mai ridicată incidență TB din Uniunea Europeană, în pofida unui trend descendent;
- Extinderea utilizării metodelor moderne de diagnostic, în special a testelor moleculare, și standardizarea tratamentului contribuie semnificativ la îmbunătățirea rezultatelor;
- Managementul formelor de tuberculoză rezistentă (TB-MDR/RR), precum și creșterea prevalenței micobacteriozelor non-tuberculoase, impun dezvoltarea unor abordări integrate și multidisciplinare.

CAPITOLUL 3 – DEPISTAREA CAZURILOR DE TUBERCULOZĂ

Scop: Identificarea rapidă a persoanelor cu boală TB activă și direcționarea acestora către servicii de diagnostic și tratament, asigurând totodată măsuri de prevenire și control al infecției.

Depistarea precoce a cazurilor de tuberculoză este esențială pentru reducerea transmiterii comunitare, inițierea rapidă a tratamentului și atingerea obiectivelor strategice naționale și internaționale în controlul TB.^(1,4,7,16) Conform recomandărilor OMS, programele naționale utilizează, într-o manieră complementară, *depistarea pasivă a cazurilor*, *depistarea activă a cazurilor (Active Case Finding–ACF)*, *screeningul sistematic al grupurilor la risc și investigarea contactilor (ancheta epidemiologică)*, adaptate epidemiologiei locale și capacității sistemului de sănătate.^(18–21)

Definiții și cadru conceptual pentru depistarea tuberculozei

Pentru asigurarea coerenței metodologice, se utilizează următoarele definiții operaționale:^(18–22)

- **Depistarea cazurilor de TB** – ansamblul de activități prin care sunt identificate persoane cu suspiciune de tuberculoză activă și sunt îndrumate către servicii de diagnostic și tratament.^(19–22)
- **Depistarea pasivă a cazurilor** – modalitatea prin care persoanele cu semne și simptome sugestive de TB se adresează, din proprie inițiativă, serviciilor medicale, iar personalul de sănătate inițiază investigațiile corespunzătoare.^(19–22)
- **Depistarea activă a cazurilor (ACF- Active Case Finding)** – intervenție programatică proactivă, prin care sistemul de sănătate identifică, în mod organizat, persoane cu risc crescut de TB în comunitate sau în instituții, indiferent dacă acestea au solicitat sau nu îngrijire medicală.^(19,20,23,24)
- **Screeningul sistematic pentru TB** – metodă de identificare organizată a persoanelor cu suspiciune de TB activă într-un grup țintă prestabilit, utilizând proceduri de triaj clinic, imagistic sau teste rapide, urmate de diagnostic confirmator^(19,20) → screeningul reprezintă instrumentul/metoda, iar ACF constituie intervenția programatică în cadrul căreia metodele sunt aplicate proactiv grupurilor la risc.
- **Ancheta epidemiologică (ancheta de contact)** – procesul de identificare și evaluare a persoanelor expuse unui caz index de TB (investigarea contactilor), în vederea depistării precoce a bolii active și a infecției tuberculoase (ITB).^(20–22)

3.1. Depistarea pasivă a cazurilor de TB

Depistarea pasivă a cazurilor de TB reprezintă modalitatea prin care persoanele care prezintă semne și simptome sugestive pentru tuberculoză se adresează, din proprie inițiativă, serviciilor medicale. Aceasta constituie metoda predominantă de identificare a cazurilor în majoritatea programelor naționale de control al tuberculozei.^(19–24)

Eficiența depistării pasive depinde de interacțiunea următoarelor *componente esențiale*:

- recunoașterea simptomelor de către pacient și perceperea acestora ca fiind relevante pentru starea de sănătate;
- accesibilitatea serviciilor medicale, incluzând bariere geografice, administrative și socio-economice;

- identificarea corectă a prezumției de TB de către personalul medical din asistența primară și alte specialități;
- utilizarea unor algoritmi standardizați de diagnostic, care asigură uniformitatea și acuratețea procesului de confirmare a bolii.

Simptomele considerate sugestive pentru tuberculoza pulmonară activă includ: tuse persistentă (>2–3 săptămâni), expectorație sau hemoptizie, febră ori subfebrilități prelungite, transpirații nocturne, scădere ponderală neintenționată, astenie marcată și dispnee cu evoluție de obicei subacută sau cronică.^(18,19) Percepția acestor simptome „ca fiind grave” joacă un rol determinant în decizia pacientului de a solicita consult medical.

Traseul pacientului în cadrul depistării pasive

Persoanele simptomatice sunt orientate, în funcție de severitatea tabloului clinic, către:⁽²¹⁾

- a) *Dispensarul de Pneumoftiziologie (DPF) corespunzător domiciliului real*, declarat, indiferent de adresa legală consemnată în actele de identitate– pentru evaluare diagnostică, management terapeutic și urmărire pe termen lung.
- b) *Secțiile sau Compartimentele de Pneumoftiziologie din spitalele publice* – în situațiile care constituie urgențe medicale majore (ex. hemoptizie masivă, insuficiență respiratorie acută sau decompensarea severă a comorbidităților) și care impun evaluare imediată.

În Anexa nr.1 este prezentată “*Lista Dispensarelor de Pneumoftiziologie (DPF) la nivel național, organizată pe euro-regiuni și județe*”, iar în Anexa nr. 2 este prezentată “*Lista secțiilor și compartimentelor de Pneumoftiziologie din spitalele publice*”.

În cazul confirmării diagnosticului de TB în spital, medicul pneumolog are obligația de a notifica, în termen de maximum 48 de ore, DPF-ul aferent domiciliului real al pacientului, prin *Fișa de anunțare a cazului de TB* redată în Anexa nr. 3 la prezentul Ghid.⁽²¹⁾

Toate cazurile confirmate sunt raportate conform metodologiei PNPSCT, contribuind la instituirea rapidă a măsurilor de control al transmiterii și la menținerea calității datelor epidemiologice naționale.⁽²¹⁾

Medicul pneumolog din DPF informează medicul de familie prin “*Scrisoarea medicală de anunțare a cazului TB*” Anexa nr. 4, în vederea declanșării anchetei epidemiologice (AE) la domiciliu și în mediul extradomiciliar.⁽²¹⁾

În cazul *focarelor cu ≥ 3 cazuri în colectivități cu risc crescut* (școli, grădinițe, penitenciare, cămine de bătrâni, asistați social etc.), *evenimentul este notificat coordonatorului tehnic județean PNPSCT și medicului epidemiolog din cadrul Direcției de Sănătate Publică Județene (DSPJ)*, în termen de *maximum 3 zile* de la depistarea cazului sau de la primirea Fișei de anunțare a cazului TB, în vederea declanșării anchetei epidemiologice extinse în colectivitate.⁽²¹⁾

3.2. Depistarea activă a cazurilor de TB

Depistarea activă a cazurilor de TB (Active Case Finding–ACF) reprezintă procesul prin care sistemul de sănătate inițiază, în mod proactiv și organizat, identificarea persoanelor cu TB activă în rândul populațiilor definite ca fiind la risc.⁽²²⁻²⁷⁾ Aceasta este o intervenție programatică de sănătate publică, distinctă conceptual de screeningul sistematic, care reprezintă metoda utilizată pentru identificarea suspiciunilor în grupul țintă.

Depistarea activă a cazurilor de TB este recomandată în zone cu incidență ridicată, în comunități vulnerabile și în grupuri caracterizate prin risc crescut de expunere, infecție sau progresie către boala TB.⁽²⁵⁻²⁷⁾

Populații-țintă pentru depistarea activă, conform recomandărilor OMS:⁽²⁵⁻²⁷⁾

- contacți intradomiciliari și apropiați ai cazurilor de TB activă;
- persoane infectate HIV;
- persoane private de libertate;
- lucrători expuși la pulberi de siliciu.

Grupuri suplimentare în care ACF poate aduce beneficii epidemiologice relevante includ:

- comunități cu prevalență ridicată a tuberculozei,
- persoane fără adăpost și grupuri social marginalizate,
- comunități rurale cu acces limitat la servicii medicale,
- pacienți cu comorbidități sau imunosupresie,
- consumatori de alcool sau droguri,
- vârstnici și copii cu vârsta sub 5 ani.^(20,26,28,29)

În sens epidemiologic larg, este considerat *grup de risc orice colectivitate în care incidența sau prevalența TB este semnificativ mai mare decât în populația generală*.⁽²⁵⁻²⁹⁾

Modalități de implementare a depistării active: ACF poate fi realizată prin intervenții organizate în comunitate, utilizând metode adaptate contextului local.^(19,20,25,27-29)

- caravane mobile cu radiografie digitală;
- testare moleculară rapidă la punctul de îngrijire;
- activități de identificare a cazurilor în colectivități vulnerabile sau instituționalizate.

În mediul penitenciar, evaluarea la intrarea în sistem are caracter obligatoriu și stabilește statusul pneumoftiziologic inițial.⁽²¹⁾

Activitățile ACF sunt coordonate la nivel teritorial de: medicul pneumolog din DPF, coordonatorul tehnic județean PNPSCT și medicul epidemiolog DSPJ.⁽²¹⁾

Conduita după identificarea suspiciunilor prin ACF. Persoanele cu suspiciune de TB sunt îndrumate către DPF pentru:⁽²¹⁾

- confirmarea diagnosticului,
- inițierea tratamentului,
- monitorizarea evoluției,
- aplicarea măsurilor antiepidemice.

Depistarea activă a cazurilor de TB (Active Case Finding – ACF) contribuie la reducerea intervalului dintre apariția bolii și diagnostic și îmbunătățește echitatea în accesul la servicii de sănătate.^(20,27,28)

3.3. Screeningul sistematic pentru tuberculoză

Screeningul sistematic pentru tuberculoză reprezintă *identificarea organizată*, într-un grup-țintă predeterminat, a persoanelor cu risc sau suspiciune de TB activă, prin aplicarea rapidă a unor proceduri de triaj (evaluare a simptomelor, teste sau investigații specifice), urmate de diagnostic confirmator la persoanele cu rezultat pozitiv.^(19,20)

Conceptual, screeningul sistematic este *instrumentul/metoda*, iar depistarea activă (ACF) reprezintă *intervenția programatică* în cadrul căreia aceste metode sunt aplicate proactiv unor

grupuri la risc. Screeningul poate fi utilizat atât în activități de ACF (ex. caravane mobile, campanii în penitenciare), cât și în servicii clinice, la grupuri definite la risc (ex. persoane infectate HIV, pacienți cu silicoză).^(19,20)

Screeningul sistematic pentru tuberculoză este recomandat în următoarele contexte:

a) Recomandare puternică - pentru grupuri clar definite la risc:

- contacți din gospodărie și contacți apropiați;
- persoane infectate HIV;
- mineri expuși la praf de siliciu;
- persoane private de libertate (din penitenciare).

b) Recomandare condiționată - pentru:

- persoane cu factori de risc pentru TB din medii cu *prevalență a tuberculozei* $\geq 1\%$ (malnutriție, diabet, antecedente de TB, boală pulmonară cronică, lucrători din domeniul sănătății, alte comorbidități asociate riscului de TB);
- persoane cu factori de risc pentru TB și *acces limitat la servicii medicale* (persoane fără adăpost, populație urbană săracă, refugiați, migranți, alte grupuri vulnerabile sau marginalizate);
- persoane cu *leziuni fibrotice netratate* pe radiografia toracică;
- persoane din medii cu *prevalență a tuberculozei* $\geq 0,5\%$.

Metodele utilizate în screeningul sistematic includ:^(19,20,28,29)

- triajul simptomatic,
- radiografia toracică digitală,
- testele moleculare rapide utilizate ca prim test diagnostic.

Implementarea screeningului trebuie fundamentată pe analiza raportului *beneficiu-risc*, pe evitarea *supradiagnosticului* și pe asigurarea *capacității de diagnostic și tratament ulterioare* ^(28,29) Algoritmurile de screening sistematic,^(19,20,28,29) în acord cu recomandările OMS, sunt prezentate în Anexa nr. 5 la prezentul ghid.

3.4. Ancheta epidemiologică

Ancheta epidemiologică (AE), sau ancheta de contact, reprezintă una dintre cele mai eficiente intervenții ale programelor de control al tuberculozei, având ca obiectiv identificarea precoce a cazurilor de TB activă și a infecției tuberculoase (ITB) în rândul persoanelor expuse la un caz confirmat.^(21,27-29) OMS recomandă testarea sistematică a tuturor contacților pacienților recent diagnosticați cu TB, având în vedere riscul lor crescut de îmbolnăvire și contribuția substanțială a acestei activități la întreruperea lanțului de transmitere.⁽²⁶⁻²⁹⁾

Definiții operaționale pentru investigarea contacților

Pentru asigurarea coerenței metodologice, procesul de investigare a contacților utilizează următoarele definiții standardizate:^(28,29)

- **Contact TB**– orice persoană expusă la un caz de TB activă;
- **Contact intrafamiliar (în gospodărie)** – persoană care a împărțit același spațiu de locuit închis cu pacientul index pentru una sau mai multe nopți, ori pentru perioade frecvente sau prelungite în timpul zilei, în intervalul de trei luni anterioare inițierii tratamentului antituberculos;

- **Contact apropiat (ocazional)** – persoană din afara gospodăriei care a împărțit, pentru perioade prelungite, un spațiu închis cu pacientul index (ex.: loc de muncă, școală, spații instituționale) în cele trei luni premergătoare inițierii tratamentului;
- **Pacient index (caz index)** – prima persoană identificată cu TB (caz nou sau recidivă) într-o gospodărie sau colectivitate, în jurul căreia se organizează ancheta epidemiologică; aceasta nu reprezintă obligatoriu sursa infecției;
- **Focar TB** – minimum trei cazuri de tuberculoză între care există legătură epidemiologică demonstrabilă.

Aceste definiții permit *prioritizarea contactelor* în funcție de nivelul expunerii și riscul de transmitere.

Declanșarea și organizarea anchetei epidemiologice

Ancheta de contact este declanșată în maximum 72 de ore de la identificarea cazului de tuberculoză, de către medicul pneumolog din dispensarul de pneumoftiziologie (DPF) pe a cărei arie teritorială a apărut cazul sau focarul.⁽²⁵⁾ Metodologia include utilizarea anamnezei epidemiologice, completată de investigații specifice și nespecifice —testare cutană la tuberculină (TCT), evaluare radiologică și examene bacteriologice — a căror interpretare este de competența medicului pneumolog.⁽²¹⁾

Conform recomandărilor OMS, etapele esențiale ale anchetei contactelor sunt:^(21,28,29)

- analiza informațiilor disponibile privind cazul index;
- evaluarea duratei expunerii și a gradului de contagiozitate pentru prioritizarea contactelor;
- consilierea pacientului index și identificarea contactelor intrafamiliali și apropiați;
- planificarea investigațiilor și delimitarea arealului anchetei;
- extinderea investigației către alți contacti relevanți (loc de muncă, școală etc.);
- vizite la domiciliu sau invitarea contactelor la DPF pentru evaluare;
- evaluarea clinică și efectuarea investigațiilor suplimentare, după caz;
- inițierea tratamentului pentru TB activă sau a terapiei preventive pentru TB, conform eligibilității;
- verificarea completitudinii anchetei și recuperarea contactelor neevaluate;
- înregistrarea și raportarea sistematică a rezultatelor și măsurilor întreprinse.

Datele anchetei epidemiologice — inclusiv data declanșării, numărul cazurilor, tipul colectivității, numărul persoanelor expuse și măsurile aplicate — sunt consemnate în „*Fișa pentru ancheta epidemiologică*”, rezentată în Anexa nr. 6 a prezentului ghid.

Importanța de sănătate publică a anchetei contactelor

Investigarea contactelor reprezintă o intervenție esențială de sănătate publică, contribuind la:⁽²⁷⁻³⁹⁾

- identificarea precoce a formelor contagioase de tuberculoză;
- diagnosticarea și tratamentul infecției tuberculoase, reducând riscul progresiei la boală;
- prevenirea extinderii focarelor, în special în colectivități închise sau aglomerate.

Organizația Mondială a Sănătății subliniază că ancheta de contact trebuie să constituie o componentă standard a programelor naționale de control al tuberculozei, iar consolidarea capacității sistemului pentru implementarea acestei activități reprezintă o investiție strategică, inclusiv prin alocarea adecvată a resurselor umane și financiare.^(28,29)

CAPITOLUL 4 – MANAGEMENTUL INFECȚIEI TUBERCULOASE

Scop: Identificarea precoce a cazurilor de infecție tuberculoasă (ITB) în populațiile la risc și inițierea rapidă a tratamentului preventiv pentru tuberculoză (TPT), pentru reducerea riscului de progresie către boala TB activă.

Infecția tuberculoasă (ITB) reprezintă o stare de răspuns imun persistent la antigenele *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), în absența dovezilor clinice, radiologice sau bacteriologice de boală activă, dar cu un anumit risc de a dezvolta tuberculoză activă pe parcursul vieții. ⁽²⁸⁻³³⁾

Termenul anterior „infecție TB latentă” (ITBL) este înlocuit în documentele recente OMS cu „infecție tuberculoasă (ITB)”, deoarece infecția nu este întotdeauna latentă. ^(34,35)

Managementul „în cascadă” al ITB presupune patru pași principali: (i) identificarea persoanelor eligibile pentru TPT, (ii) depistarea ITB și excluderea bolii TB, (iii) testarea pentru ITB, și (iv) inițierea și finalizarea TPT. ^(34,35)

Prevalența ITB nu este cunoscută cu exactitate, în lipsa unui „standard de aur” diagnostic; OMS estimează că până la *o pătrime din populația globală este infectată cu MTB*. ⁽³⁰⁾ Studiile arată că, în medie, 5–10% dintre persoanele cu ITB pot dezvolta boală activă pe parcursul vieții, de regulă în primii 5 ani de la infecția inițială; *riscul este mai mare la copiii sub 5 ani și la persoanele cu imunosupresie*. ^(29–33)

4.1. Identificarea populației la risc pentru testare ITB și tratament preventiv

Recomandările OMS privind testarea pentru ITB și furnizarea tratamentului preventiv pentru TB (TPT) iau în considerare următoarele **criterii**: ^(34,35)

- prevalența ridicată a ITB;
- probabilitatea progresiei ITB către boala TB activă în grupuri specifice de risc;
- endemia TB din teritoriu;
- probabilitatea unui impact larg asupra sănătății publice.

OMS definește **două mari categorii de populații** pentru evaluare sistematică și TPT: ^(34,35)

a) Persoane cu risc crescut de progresie de la infecție la boală TB

- *persoane infectate HIV*;
- *persoane cu indicații clinice speciale*: silicoză; încep sau se pregătesc pentru tratament cu anti-TNF; în program de dializă; se pregătesc pentru transplant de organ sau transplant hematologic.

b) Persoane cu probabilitate crescută de expunere la TB

- *contacti ai cazurilor de TB* (în special cazuri confirmate bacteriologic): copii < 5 ani fără semne de TB activă; copii ≥ 5 ani, adolescenți și adulți la care nu a fost depistată TB activă conform reglementărilor naționale;
- *persoane care locuiesc sau lucrează în medii aglomerate sau instituții închise*: persoane private de libertate și personal penitenciar; lucrători din domeniul sănătății; imigranți recent din țări cu povară mare de TB; persoane fără adăpost; persoane care consumă droguri. ^(30,31)

Nu sunt recomandate pentru testarea sistematică a infecției tuberculoase (ITB) și pentru inițierea terapiei preventive a tuberculozei (TPT), dar pot fi evaluate individual, de la caz la caz: persoane cu diabet zaharat; persoane cu consum dăunător de alcool; fumători de tutun; persoane subponderale ($\geq 10\%$ sub greutatea ideală). În aceste situații, *beneficiul terapiei preventive se evaluează individual*, în special dacă coexistă mai mulți factori de risc sau se anticipează un prognostic sever în caz de TB activă.^(34,35)

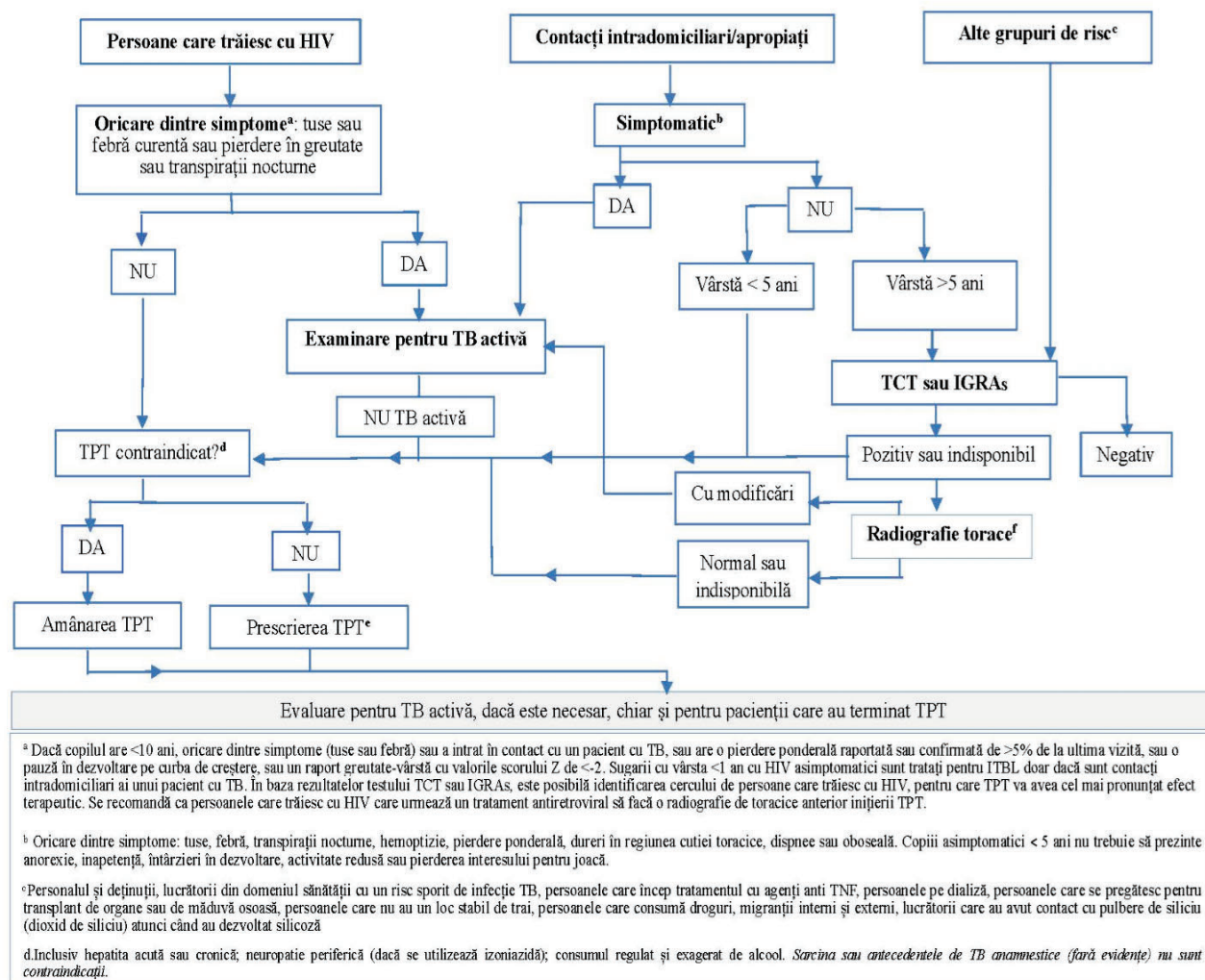
4.2. Depistarea ITB și excluderea bolii active TB

Depistarea infecției tuberculoase (ITB) și excluderea prealabilă a tuberculozei active reprezintă etape esențiale ale parcursului de evaluare înainte de inițierea tratamentului preventiv al tuberculozei (TPT). Scopul evaluării este dublu:⁽²⁹⁻³⁵⁾

- identificarea persoanelor infectate cu *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) care prezintă risc de progresie spre boală activă și
- confirmarea absenței TB active, pentru a evita întârzierea tratamentului curativ și apariția rezistenței medicamentoase.

În funcție de statutul HIV, vârstă, antecedentele de contact intradomiciliar sau apropiat, comorbidități și alți factori de risc, diagnosticul infecției tuberculoase se realizează pe baza unor algoritmi diferențiați, prezentați în Figura nr. 1.^(34,35)

Figura nr. 1. Algoritmul de diagnostic al ITB și inițierea TPT



Depistarea ITB. Diagnosticul ITB se bazează pe utilizarea testelor imunologice care evidențiază răspunsul specific la MTB, fără a confirma boala activă. Rezultatul pozitiv al unui test pentru ITB indică expunere și infecție latentă, însă nu stabilește diagnosticul de TB activă, motiv pentru care este obligatorie evaluarea suplimentară clinică și paraclinică.⁽²⁹⁻³⁵⁾

Excluderea TB active. Excluderea bolii active precede în mod obligatoriu inițierea TPT și se realizează printr-o abordare integrată, conform recomandărilor OMS, care include: *evaluarea clinică a simptomelor sugestive* (tuse persistentă, febră, transpirații nocturne, scădere ponderală); *examen radiologic pulmonar; investigații bacteriologice*, atunci când există suspiciune clinică sau imagistică.⁽²⁹⁻³⁵⁾

4.3. Instrumente pentru diagnosticul ITB

Diagnosticul infecției tuberculoase (ITB) reprezintă o componentă esențială a controlului tuberculozei, în concordanță cu obiectivele Strategiei End TB.⁽⁷⁾ În prezent nu există un test „standard de aur” pentru identificarea directă a infecției cu *Mycobacterium tuberculosis* la om.^(28,29,34,35) În acest context, testarea pentru ITB este orientată prioritar către populațiile cu risc crescut de infecție și progresie către boală activă, la care stabilirea diagnosticului are relevanță clinică și epidemiologică semnificativă.^(28,29,34,35)

Decizia de a testa o persoană pentru ITB implică intenția de a oferi TPT, în cazul unui rezultat pozitiv.

Conform recomandărilor OMS, **instrumentele principale utilizate pentru diagnosticul ITB sunt:**⁽³⁴⁻⁴⁰⁾

- testul cutanat la tuberculină (TCT);
- testele de eliberare a interferonului-gamma (IGRAs), precum: QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) și T-SPOT.TB (T-Spot).

Fiecare dintre aceste teste prezintă avantaje și limitări legate de specificitate, necesarul de infrastructură, costuri și aplicabilitate în diferite grupuri populaționale. În practică, selecția metodei se realizează în funcție de contextul epidemiologic, disponibilitatea resurselor și profilul persoanei evaluate.

Testele pentru ITB nu confirmă și nu exclud TB activă; ele indică doar prezența unei infecții la un moment dat și trebuie interpretate în cadrul unei evaluări clinice complete.

Testul cutanat la tuberculină (TCT)

TCT realizat prin metoda Mantoux, reprezintă unul dintre instrumentele cu *utilizate pe scară largă pentru diagnosticul ITB*. Testul constă în injectarea intradermică a 5 UI (0,1 ml) de PPD (derivat proteic purificat din culturi de *M. tuberculosis* ucise prin căldură) în treimea (1/3) anterioară a antebrațului, urmată de citirea reacției locale la 48–72 de ore. Tehnica de administrare și procedura de evaluare sunt descrise în Anexa nr. 7.⁽³⁴⁻⁴⁰⁾

Rezultatul TCT se consemnează în fișa pacientului și în registrul de evidență, incluzând:^(21,34,35)

- data și ora administrării;
- localizarea injectării;
- numărul lotului, producătorul și data expirării PPD;
- data și ora citirii (interpretării) testului;
- diametrul transversal al indurației, exprimat în milimetri (mm).

Pentru asigurarea unei documentări standardizate se recomandă să se utilizeze „Formularul pentru raportarea TCT”, prezentat în Anexa nr. 8A la prezentul ghid.

TCT este utilizat pe scară largă atât în diagnosticul ITB, cât și ca instrument de evaluare epidemiologică, fiind aplicat pentru estimarea prevalenței infecției și a riscului anual de infecție (RAI), indicatori esențiali ai intensității endemiei tuberculoase la nivel populațional.

Incidente, accidente și reacții adverse posibile TCT. Testul este, în general, bine tolerat și nu este, de regulă, însoțit de incidente sau accidente grave; totuși, pot apărea:^(21,34,35)

- *reacții locale frecvente: edem și inflamație* la locul injectării, produse de introducerea subcutanată a tuberculinei;
- *reacții adverse posibile, rar întâlnite:*
 - *în primele 12 ore după administrare:* febră, durere la locul injectării, prurit, disconfort, eritem, erupție cutanată;
 - *până la 3 zile de la administrare:* hemoragie la locul injectării sau hematom, vezicule, ulcere și necroză la persoanele foarte sensibile; cicatrice la locul injectării, mai ales în contextul unor reacții intens pozitive.

Interpretarea TCT

- **Reacția TCT pozitivă** este clasificată, în acord cu recomandările OMS, în *trei praguri (cut-off-uri)* – 5 mm, 10 mm și 15 mm – în funcție de riscul de infecție TB, comorbidități și categoria populațională^(29,29); detaliile sunt prezentate în Tabelul nr. 1.

Tabelul nr.1. Clasificarea reacției TCT pozitive în funcție de populația testată

Diametrul indurației (mm)	Condiții epidemiologice și clinice
≥ 5 mm	• persoane care trăiesc cu HIV • copii cu malnutriție severă • un contact recent al unei persoane cu boală TB • persoanele cu sechele fibrotice pe radiografia toracică • pacienți în curs de pregătire pentru un transplant de organ solid • persoane cu alte imunosupresii în tratament cu agenți citotoxici (ciclofosfamida sau metotrexat) • persoane care sunt imunodeprimare din alte motive (de exemplu, tratate cu echivalentul a >15 mg/zi de prednison timp de 1 lună sau mai mult sau tratate cu antagoniști TNF-α)
≥ 10 mm	• imigranții recent (< 5 ani) din țările cu prevalență înaltă • persoanele cu consum de alcool și consumatori de droguri injectabile • rezidenții și angajații din structuri cu risc ridicat (de exemplu, închisori, case de bătrâni, spitale și instituții de sănătate și adăposturi pentru persoane fără adăpost) • persoanele cu afecțiuni clinice care le expun un risc crescut (de exemplu, diabet zaharat, terapie prelungită cu corticosteroizi, leucemie, boală renală în stadiu terminal, sindroame de malabsorbție cronică și greutate corporală scăzută, malnutriție) • personalul sanitar • copii cu vârsta sub 5 ani sau copii >5 ani/adolescenți expuși adulților din categoriile cu risc ridicat
≥ 15 mm	• persoane <i>fără factori de risc cunoscuți pentru TB</i> (risc scăzut).

- **Conversia tuberculinică** este definită ca modificarea reactivității TCT de la un test negativ la o reacție pozitivă ≥ 10 mm în decurs de maximum doi ani, ceea ce sugerează o infecție recentă^(33,36). Conversia a fost asociată cu o incidență anuală a TB de aproximativ 4% la adolescenți și până la 6% la pacienții cu TB cu frotiu pozitiv.^(21,30)
- **Reversia tuberculinică** este definită ca *trecerea de la un rezultat TCT pozitiv la unul negativ*. Acest fenomen este neobișnuit la persoanele sănătoase, dar poate fi observat la vârstnici sau în contextul testării în doi pași ori în prezența imunosupresiei.^(21,30)

Contraindicații TCT. Testul este contraindicat în următoarele situații:^(21,34,35,39,40)

- hipersensibilitate cunoscută la componentele testului;
- reacții severe la teste cutanate anterioare;
- situații în care testul repetat nu va furniza informații noi (cum ar fi reacțiile TCT anterioare ≥ 15 mm, boală TB diagnosticată sau boală TB anterioară cunoscută);
- sugari < 12 săptămâni.

Reacții fals pozitive / fals negative TCT. O serie de factori legați de starea pacientului testat, de produsul utilizat și de condițiile de efectuare a testului pot influența răspunsul la TCT, generând rezultate fals-pozitive sau fals-negative;^(34,35,39,40) aceste situații sunt prezentate în Tabelul nr. 2.

Tabelul nr. 2. Reacții TCT fals pozitive / negative

Reacții TCT fals-pozitive	Reacții TCT fals-negative
• erori în administrarea TCT (injectarea subcutanată, doză prea mare) sau interpretarea reacției; • infecții cu micobacterii nontuberculoase; • vaccinare anterioară BCG la naștere, în mai puțin de 4-6 săptămâni; • vaccin BCG pentru terapia cancerului; • vaccinarea anterioară, în mai puțin de 4-6 săptămâni, cu vaccinuri vii, cum ar fi: - pentru pertussis, - rujeolă, - rubeolă, - poliomielita, - febra galbenă.	• eroare în administrarea TCT (injectie subcutanată, doză insuficientă) sau interpretarea reacției; • factori legați de produsul utilizat (produs în afara limitelor de valabilitate); • anergie cutanată (incapacitatea de a reacționa din cauza sistemului imunitar slăbit sau a medicamentelor imunosupresoare); • infecție TB recentă (în decurs de 12 săptămâni de la expunere) sau infecție TB foarte veche -mulți ani); • copiii < 5 ani; cu cât copilul este mai mic, cu atât probabilitatea este mai mare; • boală TB severă (miliară, meningită).

Testele de eliberare a interferonului-gamma (IGRAs)

Testele IGRAs, dezvoltate și utilizate în ultimele două decenii, măsoară producția de interferon-gamma de către limfocite, după stimularea in vitro cu antigene specifice M. Tuberculosis.⁽³⁶⁻⁴⁰⁾

QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) – măsoară producția de interferon-gamma (IFN- γ) în sânge integral și utilizează peptide care simulează proteinele ESAT-6 și CFP-10 pentru a stimula limfocitele. Este produs de QIAGEN și reprezintă a patra generație de teste QuantiFERON. QFT-Plus este o versiune îmbunătățită a testului QuantiFERON-TB Gold In-Tube, dezvoltată pentru a îmbunătăți sensibilitatea la subiecții imunocompromiși și la copiii mici.⁽³⁶⁻⁴⁰⁾ Se recomandă să se utilizeze „Formularul pentru raportarea QFT-TB”, prezentat în Anexa nr. 8B la prezentul ghid.

T-SPOT.TB (T-Spot) – măsoară producția de interferon-gamma (IFN- γ) de către limfocitele circulante, după incubare in vitro în prezența antigenelor ESAT-6 și CFP-10; este produs de Oxford Immunotec.⁽³⁶⁻⁴⁰⁾

Testele IGRAs sunt mai specifice pentru infecția tuberculoasă și permit, în plus față de TCT, reducerea rezultatelor fals-pozitive asociate vaccinării BCG și infecțiilor cu micobacterii nontuberculoase (NTM).⁽³⁶⁻⁴⁰⁾ Tehnicile de testare și criteriile de interpretare sunt prezentate în Anexa nr. 9 la prezentul ghid.

TCT cu valoare negativă poate fi repetat după 6-8 săptămâni de la testarea inițială, după fereastra de anergie tuberculinică, în anumite situații epidemiologice -contacti cu sursă pozitivă.^(21,30)

Testele IGRAs negative nu se repetă după 6-8 săptămâni deoarece “fereastra negativă” nu este bine definită.^(21,30,39,40)

TCT sau IGRAs pozitive sunt markeri ai ITB, dar nu confirmă boala TB activă.

Alegerea metodei de testare pentru ITB depinde de: costuri; disponibilitatea testelor; resursele umane și infrastructura necesară pentru implementare în cadrul PNPSCT; specificul contextului epidemiologic.^(39,40) În Anexa nr. 10 sunt prezentate *caracteristicile metodelor de testare ITB*, precum și principalele avantaje și dezavantaje ale TCT și IGRAs disponibile în prezent.⁽³⁹⁻⁴⁰⁾

Testele IGRAs sunt preferate la persoane vaccinate BCG, cu reacții alergice la TCT sau în context de rezultate neconcludente, acolo unde resursele permit.⁽³⁹⁻⁴⁰⁾

Un rezultat pozitiv pentru oricare din metodă de testare a infecției TB utilizată nu este un indicator de încredere al riscului de progresie la boală activă.

Diagnosticul ITB se bazează pe integrarea rezultatelor testelor cu alte elemente clinice și epidemiologice: simptomatologie, contact intradomiciliar/apropiat, modificări radiologice, vârstă și alți factori de risc, precum și evaluări medicale suplimentare.^(35,36)

Alte teste recomandate de OMS utilizate pentru diagnosticul ITB

OMS recomandă, de asemenea, unele teste de generație mai nouă pentru diagnosticul ITB, care în prezent nu sunt utilizate în România:^(39,40)

- teste cutanate pe bază de antigene specifice M. tuberculosis (Cy-Tb, Diaskintest, C-TST);
- alte teste de eliberare a interferonului-gamma (de ex. WANTAI TB-IGRA).

Caracteristicile acestor teste sunt prezentate, cu rol informativ, în Anexa nr. 11.

Situații în care NU se recomandă testele pentru ITB.

Testele pentru infecția tuberculoasă latentă nu sunt recomandate în următoarele situații:^(39,40)

- **Teste anterioare recente pozitive pentru infecția TB:**
 - dacă un rezultat pozitiv anterior este auto-raportat și nu este documentat, se recomandă repetarea testului, deoarece studiile au documentat auto-raportarea extrem de inexactă a rezultatelor anterioare ale testelor cutanate;
- **Vaccinuri concomitente sau recente sau boli virale:**
 - testarea infecției TB poate genera rezultate fals - negative la persoanele cu anumite boli virale (de exemplu, rujeolă) sau vaccinare cu virus viu (de exemplu, rujeolă sau oreion) în ultimele 30 de zile;
 - în astfel de situații, testarea pentru infecția TB se recomandă a fi amânată cu cel puțin 30 de zile după episodul viral acut sau vaccinare;

- **Evaluarea adulților pentru TB activă sau monitorizarea răspunsului la tratament:**
 - testele pentru infecție TB (TCT sau IGRAs) nu trebuie utilizate pentru diagnosticarea tuberculozei pulmonare (TBP) sau extrapulmonare (TBEP) și nici pentru evaluarea adulților cu suspiciune de boală TB (inclusiv persoanele infectate HIV);
 - testele pentru infecție TB nu trebuie utilizate pentru a monitoriza răspunsul la tratamentul pentru boală TB activă;
- **Testarea cutanată la persoane cu antecedente de reacție alergică la TCT sau la alte teste cutanate pe bază de antigene specifice *M. tuberculosis*:**
 - în aceste situații se pot utiliza testele IGRAs;
- **Provocări legate de recoltarea de sânge la copiii mici pentru IGRAs:**
 - testele IGRAs nu trebuie utilizate la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 2 ani, din cauza datelor insuficiente și a provocărilor flebotomiei la această grupă de vârstă;
 - în aceste situații pot fi utilizate TCT sau alte teste cutanate pe bază de antigene specifice *M. tuberculosis*;
 - testarea contactilor intradomiciliari cu vârsta < 5 ani (în aceste situații se utilizează TCT).

4.4. Tratamentul infecției tuberculoase

Tratamentul infecției tuberculoase sau tratamentul preventiv pentru TB (TPT) este o componentă critică a *Pilonului 1 al Strategiei End TB*, vizând prevenirea progresiei ITB către boală activă⁽⁷⁾. OMS recomandă TPT pentru persoanele cu ITB din grupurile cu risc crescut, indiferent de statusul HIV, cu condiția excluderii TB active.^(21,29,30,35,36,41)

Pachetul de TPT include: identificarea și testarea populațiilor cu risc; excluderea TB active; furnizarea unui regim TPT eficient și sigur; monitorizarea și evaluarea aderenței și a siguranței.^(21,29,30,35,36,41)

În România, TPT este prioritarizat pentru: copii, adolescenți (12–16 ani) și tineri (până la 19 ani) contacti intradomiciliari/apropiați ai cazurilor TB; alte categorii la risc (ex. pacienți cu terapie anti-TNF), indiferent de vârstă.⁽²¹⁾

Regimuri de TPT

OMS recomandă mai multe opțiuni de TPT indiferent de statusul HIV: 6H, 9H (izoniazidă în monoterapie, administrare zilnică); 4R (rifampicină 4 luni); 3HR (izoniazidă + rifampicină 3 luni); 3HP (izoniazidă + rifapentină, administrare săptămânală 3 luni); 1HP (izoniazidă + rifapentină, administrare zilnică 1 lună).^(29,30,35,35)

Schemele de tratamentul preventiv pentru TB (TPT) sunt prezentate în Anexa nr.12.

Alegerea schemei TPT depinde de disponibilitatea formulărilor adecvate și de considerentele legate de vârstă, siguranță, interacțiuni medicamentoase și aderență.^(29,30,35,35,41)

La nivel național, în prezent sunt recomandate următoarele **opțiuni de TPT**, indiferent de statusul HIV, în acord cu actuale recomandări OMS:⁽²¹⁾

- **monoterapie cu izoniazidă (H) 6 luni** pentru contacti ai cazurilor TB DS:
 - copii <10 ani: 10 mg/kg/zi;
 - copii >10 ani, adolescenți, tineri până la 19 ani: 5 mg/kg/zi;
- **monoterapie cu izoniazidă (H) 9 luni** la adulți imunocompromiși:
 - 5 mg/kg/zi (maxim 300 mg/zi).

Se recomandă **piridoxină** (vitamina B6) asociat TPT cu Isoniazidă (H):^(21,35,36,41)

- 5–10 mg/zi la copii <10 ani;
- 250 mg/zi la copii >10 ani, adolescenți, tineri, adulți.

Conduita privind inițierea tratamentului preventiv al tuberculozei (TPT) la grupurile de risc eligibile se stabilește în funcție de intervalul de expunere la cazul sursă.^(21,29,30)

Opțiunile terapeutice corespunzătoare diferitelor scenarii clinico-epidemiologice sunt prezentate în Tabelul nr. 3.

Tabelul nr. 3. Grupuri de risc eligibile pentru TPT

Situația cazului sursă	Conduita recomandată
1. Nou-născuți – contacți ai cazului sursă TB M(+)	
caz TB -DS sursă netratat, descoperit odată cu nașterea copilului	• vaccinare BCG în maternitate • izolarea nou-născutului în afara focarului 2-3 luni (până la negativarea sursei) • NU se administrează TPT
caz TB-DS sursă cunoscut, aflat în DOT de minim 6 săptămâni	• vaccinare BCG în maternitate • NU se administrează TPT
cazul TB-DS sursă sau non - născutul nu pot fi izolați	• TPT zilnic 3 luni, apoi TCT, dacă: • TCT (-) → nou-născutul se vaccinează BCG; • TCT (+) → se efectuează Rgrafie toracică PA, <i>dacă</i>: - Rgrafie PA normală => TPT se continuă încă 3 luni - Rgrafie PA cu modificări => evaluat pentru TB activă
2. Copii și adolescenți până la 19 ani – contacți TB	
Rezultatul TCT(+)	• Tratament profilactic ≥ 6 luni
Rezultatul TCT(-)	• Tratament profilactic 3 luni • În caz de viraj tuberculinic la retestare → TCT(+) → profilaxia se continuă până la ≥ 6 luni
Rezultatul TCT(-) persistent	• TPT se sistează numai dacă dispare sursa de contagiune (negativare bacteriologică sau izolare)
3. Grupe speciale – indiferent de vârstă	
• persoane HIV (+) • pacienți eligibili pentru terapii biologice (anti-TNFα)* • persoane cu transplant de organe sau celule stem*	• TPT în cazul confirmării ITB

* Notă: În cazul pacienților eligibili pentru terapii biologice sau transplant, inițierea tratamentului imunosupresor se stabilește în funcție de evaluarea clinică individuală. În general, aceasta poate fi luată în considerare după cel puțin 1 lună de tratament profilactic (TPT), în condițiile unei aderențe adecvate și în absența semnelor de boală activă.

Opțiunile terapeutice pentru contacții pacienților cu TB DR sunt prezentate în “Ghid Național Managementul tuberculozei drogrezistente (ce poate fi accesat pe site-ul SRP la linkul <https://srp.ro/ghiduri/GHID%20MDR%202023.pdf>).⁽⁴²⁾

Inițierea TPT se recomandă a fi discutată în colectivul medical, cu consultarea CTJ.

Contraindicațiile TPT includ:^(21,29-30,39-42)

- afectare hepatică severă sau neuropatie periferică la copii >12 luni;
- afectare hepatică semnificativă, neuropatie periferică sau consum de alcool la adulți;
- alte comorbidități majore în care riscul tratamentului depășește beneficiul (decizie individualizată).

4.5. Monitizarea și evaluarea tratamentului preventiv

Succesul tratamentului preventiv al tuberculoză (TPT) depinde de aderența la tratament și de finalizarea regimului recomandat.^(31,32,38) Studii multiple arată că administrarea a $\geq 80\%$ din dozele prescrise crește semnificativ eficacitatea preventivă.^(29-30,39-42)

Monitorizarea de rutină a TPT include:^(29-30,39-42)

- *examinare clinică inițială și periodică* (la fiecare vizită), urmărind următoarele aspecte: evaluarea inițială pentru excluderea bolii active; evaluare comorbiditățile; apariția semnelor sau simptomelor care impun revizuirea TPT;
- *evaluarea posibilelor evenimente adverse* la medicamentele incluse în schema TPT (prezentate în Anexa nr.13);
- *evaluarea complianței la tratament*: orice întrerupere a tratamentului trebuie discutată cu persoana care administrează TPT și cu persoana care îl susține pe durata tratamentului; se vor lua măsuri pentru depășirea oricărui obstacol în calea respectării schemei TPT; se considera TPT finalizat dacă au fost administrate 90% din dozele recomandate (evaluarea complianței este prezentată în Anexa nr.14);
- *evaluarea funcției hepatice* (inițial și de etapă) obligatorie în următoarele situații: persoanele cu afecțiuni hepatice în antecedente; persoane infectate HIV; femei însărcinate sau în primele 3 luni postpartum; consumatori cronici de alcool.

Se oprește TPT dacă:^(29-30,39-42)

- nivelul transaminazelor (TGO/ TGP) $> 3 \times$ VN cu simptome;
- nivelul transaminazelor (TGO/ TGP) $> 5 \times$ VN, chiar în absența simptomelor

Reluarea TPT se ia în considerare numai după rezoluția toxicității și reevaluare clinică.

Evaluarea finalității TPT. Finalitatea TPT este clasificată conform definițiilor operaționale standardizate recomandate de OMS, după cum urmează:^(29-30,39,40)

- **Tratament complet (TC)** — situația în care persoana a administrat integral dozele prevăzute, în concordanță cu regimul terapeutic stabilit;
- **Eșec (E)** — apariția bolii TB active în timpul administrării TPT, indiferent de durata expunerii la tratament până la momentul diagnosticului;
- **Deces (D)** — decesul persoanei, din orice cauză, survenit pe parcursul TPT;
- **Pierdut din supraveghere (PS)** — întreruperea prelungită a TPT, definită ca:
 - ≥ 8 săptămâni consecutive pentru regimul 6H;
 - ≥ 4 săptămâni consecutive pentru regimurile 3HR, 3HP și 4R;
 - ≥ 10 zile consecutive pentru regimul 1HP;
- **Întreruperea TPT (ÎT)** — încetarea tratamentului ca urmare a apariției reacțiilor adverse sau a interacțiunilor medicamentoase, în baza deciziei clinice;

- **Neevaluat (NV)** — situația în care finalitatea TPT nu poate fi stabilită, din cauza lipsei documentației medicale, a pierderii datelor de monitorizare ori a transferului pacientului fără informații finale privind evoluția terapeutică.

Cazurile de ITB sunt înregistrate la nivelul DPF teritorial în „Fișa ITB/TPT”, prezentată în Anexa nr. 15 și în „Registrul ITB/TPT”, prezentat în Anexa nr. 16, fiind ulterior centralizate la nivel județean și raportate periodic (trimestrial și anual) la nivel central către UATM–PNPSCT.

4.6. Aspecte etice ale tratamentului preventiv

Tratamentul preventiv al tuberculozei (TPT) se adresează persoanelor fără boală TB activă și, implicit și fără potențial de transmitere a agentului patogen. Această particularitate modifică semnificativ cadrul etic, diferind de situațiile în care tratamentul vizează o boală ce reprezintă un risc direct atât pentru persoana afectată, cât și pentru sănătatea publică.^(29-30,39,40)

În acest context, se aplică următoarele principii fundamentale:^(29-30,39,40)

- *Caracterul voluntar al deciziei terapeutice* — opțiunea de a urma sau de a refuza TPT trebuie să aparțină persoanei, fiind exprimată liber, în baza unei informări complete și în absența oricărei forme de constrângere;
- *Respectarea drepturilor și demnității persoanei* — furnizarea serviciilor trebuie să fie fundamentate pe respectarea drepturilor omului, a autonomiei individuale și pe o atitudine etică și respectuoasă în toate etapele procesului de evaluare și monitorizare.

În acest sens, sunt necesare *măsuri proactive de informare și consiliere*, adaptate persoanelor eligibile pentru TPT, cu scopul de a asigura o comunicare clară și echilibrată privind beneficiile și riscurile tratamentului preventiv, precum și de a sprijini menținerea siguranței pacientului pe întreaga durată a terapiei.^(39,40)

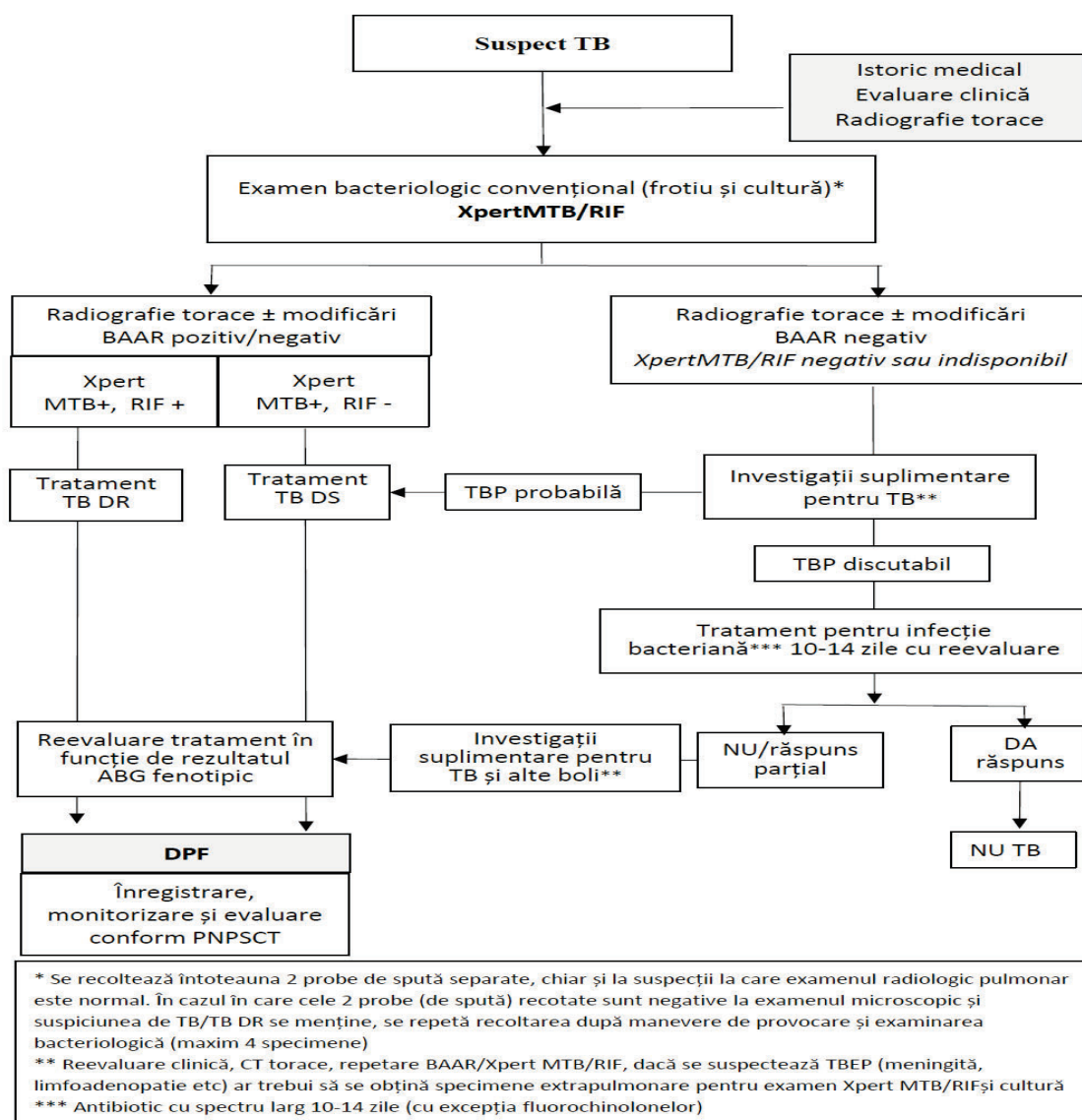
CAPITOLUL 5 – DIAGNOSTICUL TUBERCULOZEI DROG-SENSIBILE

Scop: Reducerea numărului de cazuri de tuberculoză drog-sensibilă (TB-DS) prin identificarea și tratarea bolii în stadii incipiente, precum și prin prevenirea apariției formelor de tuberculoză drog-rezistentă (TB-DR).

Organizația Mondială a Sănătății (OMS), prin Strategia End TB și publicațiile esențiale actualizate recent, recomandă diagnosticarea și inițierea precoce a tratamentului la toate persoanele cu tuberculoză, iar gestionarea cazurilor de TB-DS se bazează pe diagnostic rapid, determinarea timpurie a sensibilității la medicamente și instituirea promptă a tratamentului adecvat, pentru a preveni apariția chimiorezistenței.^(7,16,21,43-47)

Algoritmul de diagnostic al cazurilor de tuberculoză, prezentat în Figura nr. 2, urmărește, într-o manieră standardizată, etapele de identificare a suspiciunii (istoric medical, simptomatologie, imagistică), examinarea prin metode de laborator, evaluarea clinică și paraclinică adecvată, precum și înregistrarea și raportarea cazurilor de tuberculoză conform criteriilor PNPSCT, în acord cu recomandările actuale ale OMS.^(16,21,43-47)

Figura nr. 2. Algoritm de diagnostic TB



5.1. Diagnosticul bacteriologic al tuberculozei drog-sensibile

Diagnosticul bacteriologic reprezintă metoda de referință și singura modalitate prin care poate fi stabilit diagnosticul de certitudine al tuberculozei. Progresele recente în domeniul tehnologiilor de laborator au consolidat capacitatea rețelei de laboratoare TB de a furniza un diagnostic rapid, precis și reproductibil, atât pentru tuberculoza drog-sensibilă (TB-DS), cât și pentru tuberculoza drog-rezistentă (TB-DR).⁽⁴²⁻⁴⁷⁾

În România, organizarea și funcționarea diagnosticului bacteriologic al TB se realizează în conformitate cu “*Ghidul Național pentru Rețeaua Laboratoarelor TB*” (București, 2017), aprobat de Ministerul Sănătății, completat de recomandările actualizate ale OMS și ale altor organisme internaționale.⁽⁴³⁻⁵¹⁾

Implementarea noilor tehnologii diagnostice presupune existența unor politici naționale care:

- integrează metodele moderne în algoritmi standardizați de diagnostic (Figura nr. 2);
- asigură programe de formare continuă pentru personalul de laborator;
- includ mecanisme de evaluare externă a calității procedurilor utilizate în diagnosticul bacteriologic al TB.

Diagnosticul bacteriologic: este singurul care stabilește diagnosticul de certitudine al TB.

Produse biologice și reguli de recoltare

Pentru confirmarea bacteriologică a TB pot fi utilizate următoarele categorii de produse biologice: spută expectorată spontan, spută indusă, aspirat bronșic, aspirat gastric, lichid cefalorahidian, lichid pleural, lichid pericardic, lichid peritoneal, fragmente biotice și alte produse patologice.⁽⁴³⁻⁵³⁾

Reguli generale de recoltare:⁽⁴⁴⁻⁵³⁾

- Pentru examenul bacteriologic al sputei se recoltează *două probe distincte*, la interval de minimum 8 ore, inclusiv la pacienții cu suspiciune de tuberculoză pulmonară (TBP) și radiografie toracică normală.
- În situația în care primele două probe sunt negative, dar suspiciunea clinică persistă, recoltarea și examinarea bacteriologică *se repetă (maximum patru specimene)*.
- În cazul lichidelor de puncție se recoltează, în mod obișnuit, *un singur eșantion*, recoltarea unui specimen suplimentar crescând probabilitatea confirmării diagnostice.
- Randamentul diagnosticului bacteriologic depinde de *calitatea recoltării*, condițiile de conservare și transportul prompt și sigur al probelor către laborator.

Structura rețelei naționale de laboratoare de bacteriologie TB, organizată în funcție de gradul de competență și de complexitatea activităților, precum și arondarea laboratoarelor județene pe euro-regiuni, este prezentată în Anexa nr. 17.

Detaliile privind tehnicile de recoltare a sputei și a altor produse biologice sunt prezentate în Anexa nr. 18. După recoltare, produsele biologice (spută și alte prelevate) se transportă la laborator însoțite de „*Formularul pentru solicitare/raportare examen bacteriologic pentru tuberculoză*” (prezentat în Anexa nr. 19), completat corect și complet de către medicul solicitant.

Examenul microscopic

Examenul microscopic al frotiului de spută, utilizând colorarea Ziehl–Neelsen sau tehnici cu substanțe fluorescente, în concordanță cu recomandările OMS, este esențial în controlul TB, deoarece *permite identificarea bolnavilor cu contagiozitate maximă*, care prezintă cel mai mare risc pentru persoanele din jur.⁽⁴³⁻⁵¹⁾

Un număr mare de bacili acido-alcool-rezistenți (BAAR) pe frotiu indică o încărcătură bacilară crescută; rezultatul este considerat pozitiv dacă sputa conține >5.000 bacili/ml.

*Decelarea BAAR în examenul microscopic direct nu echivalează automat cu identificarea complexului *Mycobacterium tuberculosis*, fiind necesară confirmarea prin cultură și/sau teste specifice,*⁽⁴⁹⁻⁵³⁾

Teste de diagnostic rapid

Testele de diagnostic rapid (teste moleculare), utilizate la nivel național (GeneXpert sau LPA), sunt utilizate în special în situațiile cu suspiciune înaltă de rezistență la medicamente.⁽⁴⁸⁻⁵⁷⁾

Categoriile de pacienți la care investigația genetică este obligatorie sunt:⁽⁴⁸⁻⁵⁷⁾

- orice pacient cu suspiciune înaltă de TB sau caz nou de TB cu microscopie pozitivă, pentru care se decide inițierea tratamentului (în ambulatoriu sau în unități cu paturi);
- orice pacient cu TB activă înaintea inițierii unui regim de retratament (eșec la primul regim, recidivă, reluarea tratamentului după abandon/pierdut din supraveghere);
- toți contacții apropiați ai pacienților cu TB-DR, diagnosticați cu TB activă;
- copii și pacienți infectați HIV cu TB activă;
- orice pacient cu TB activă aparținând unui grup definit ca având risc crescut de TB-DR.

Testele GeneXpert MTB/RIF Ultra și MTB/XDR – se pot efectua din prelevat clinic neprocesat (spută sau alte tipuri de produse) sau din sedimentul obținut după decontaminare.⁽⁴⁸⁻⁵⁴⁾

- *Testul GeneXpert MTB/RIF Ultra* detectează complexul *Mycobacterium tuberculosis* și prezența sau absența rezistenței la rifampicină (RIF), asociată mutațiilor din gena *rpoB*.
- *Testul GeneXpert MTB/XDR* se utilizează în situațiile cu rezistență la rifampicină sau în suspiciunea de rezistență la izoniazidă (INH) și/sau la alte medicamente de linia a II-a.

Testele LPA (Line Probe Assay) GenoType MTBDRplus și MTBDRsl – se pot efectua din prelevat clinic neprocesat (spută sau alte tipuri de produse) sau din sedimentul obținut după decontaminare:^(48-52;55-57)

- *Testul GenoType MTBDRplus* este realizat în laboratoarele de Nivel III, dotate cu echipamente semiautomate sau automate, reprezintă un test molecular calitativ care permite identificarea complexului *Mycobacterium tuberculosis* și, concomitent, detectarea rezistenței la rifampicină (RIF) și/sau izoniazidă (INH), prin evidențierea mutațiilor specifice la nivelul genelor *rpoB* și *katG/inhA*. Testul este recomandat pentru toate prelevatele clinice pozitive la microscopie (test direct), precum și pentru culturile pozitive confirmate pentru complexul MTB (test indirect).
- *Testul GenoType MTBDRsl* este efectuat exclusiv în Laboratoarele Naționale de Referință (LNR) București și Cluj, reprezintă un instrument molecular avansat, utilizat pentru detectarea rapidă a mutațiilor genetice asociate rezistenței la medicamentele antituberculoase

de linia a doua, în special la fluoroquinolone (FQ) și la medicamentele injectabile de rezervă (kanamicină, amikacină, capreomicină). Aplicarea testului contribuie esențial la identificarea precoce a tuberculozei extins drog-rezistente și la orientarea timpurie a conduitei terapeutice.

Pentru efectuarea testelor genetice de tip *GeneXpert* sau *LPA*, medicul solicitant completează, cu avizul medicului coordonator „*Formularul pentru solicitare/raportare teste genetice pentru tuberculoză*”, prezentat în Anexa nr. 20A.

Rezultatul testelor moleculare trebuie comunicat prompt solicitantului și trebuie să stea la baza deciziei terapeutice, fără a aștepta rezultatul culturii.^(48,49)

Dacă unul dintre testele genetice (*GeneXpert* sau *LPA*) indică prezența unei tulpini rezistente la rifampicină, cazul trebuie discutat în **Comisia MDR**, iar pentru pacient se va efectua antibiograma (ABG) de linia a II-a (extinsă).^(21,42,48)

Efectuarea testelor moleculare de diagnostic care determină prezența rezistenței la RMP și/sau HIN nu elimină efectuarea ABG din cultură pe mediul solid și/sau lichid.

Cultura și identificarea complexului *Mycobacterium tuberculosis*

Cultivarea micobacteriilor. Procedurile de cultivare a micobacteriilor se desfășoară în laboratoarele specializate de bacteriologie TB de nivel II și III și se pot utiliza următoarele tipuri de medii:⁽⁴³⁻⁵²⁾

- **medii solide** (ex. Lowenstein–Jensen), asociate unui interval de obținere a rezultatului de aproximativ **3–8 săptămâni**;
- **medii lichide** (ex. Middlebrook 7H9, sisteme automatizate), care permit **scurtarea semnificativă a timpului de detecție la 1–2 săptămâni**, în funcție de capacitatea tehnică disponibilă.

Pentru inițierea efectuării culturilor pe mediu solid și/sau lichid, medicul solicitant completează „*Formularul pentru solicitare/raportare examen bacteriologic pentru tuberculoză*” (Anexa nr. 19) și/sau „*Formularul pentru solicitare/raportare cultură pe mediu lichid pentru tuberculoză*” (Anexa nr. 20B).

Identificarea complexului MTB se realizează prin confirmarea apartenenței culturii pozitive, obținute pe mediu solid sau lichid, la complexul *Mycobacterium tuberculosis*, utilizând *testul imunocromatografic Ag MPT64*.^(48,49)

Identificarea culturilor pozitive este *obligatorie în toate cazurile*, întrucât confirmarea apartenenței la complexul MTB constituie o condiție indispensabilă pentru finalizarea diagnosticului. În consecință, *o cultură pozitivă neidentificată nu poate fi considerată echivalentă unui diagnostic complet*.^(48,49)

În situația culturilor pozitive care sugerează prezența *micobacteriilor non-tuberculoase (NTM)*, procedurile de identificare se efectuează exclusiv în LNR, pe baza formularului „*Identificare tulpină Mycobacterium*”, prezentat în Anexa nr. 21 la prezentul ghid.

Testarea sensibilității la medicamente

Testarea sensibilității la medicamentele antituberculoase este obligatorie și constă în:⁽⁴²⁻⁵⁷⁾

- *tehnici moleculare/genotipice*, pentru detectarea mutațiilor asociate rezistenței, în acest sens la nivel național sunt utilizate testele de tipul *GeneXpert* sau *LPA*;

- metode fenotipice, pentru determinarea susceptibilității la medicamentele antituberculoase- antibiograma (ABG).

Efectuarea testelor moleculare pentru detectarea rezistenței la RIF și/sau INH nu exclude necesitatea efectuării ABG din cultură, pe medii solide și/sau lichide. Doar culturile pozitive identificate ca aparținând complexului MTB vor fi supuse testelor de sensibilitate. ^(42,48)

Testele de sensibilitate sunt obligatorii pentru toate cazurile TB confirmate în cultură. ABG se repetă în cazul persistenței culturilor pozitive sau repozitivării.

Testarea sensibilității la medicamentele de linia I (H, R) se efectuează în toate laboratoarele de nivel III, pe baza formularului „Cerere ABG serie I (INH + RMP)” (Anexa 22A); ^(42,48)

Testarea sensibilității la medicamentele de linia a II-a se efectuează doar în LNR, pe baza formularului „Cerere ABG serie II (extinsă)” (Anexa 22B). ^(42,48)

Rezultatul testării sensibilității la medicamente se transmite laboratorului solicitant prin formularul „Rezultat antibiogramă *Mycobacterium tuberculosis*” (Anexa nr. 22C). ^(42,48)

PNPSCT urmărește nu doar identificarea și tratarea bolnavilor sursă de infecție, ci și limitarea apariției și răspândirii tulpinilor rezistente la medicamentele antituberculoase.

Etapele investigației bacteriologice la pacientul cu TB sunt prezentate în Anexa nr. 23 – „Algoritmul pentru diagnosticul de laborator al TB”. Datele privind rezultatele examenelor bacteriologice sunt înregistrate în „Registrul de laborator”, prezentat în Anexa nr. 24. ^(42,48)

Este obligatoriu ca fiecare pacient cu TB (TBP/TBEP) să aibă statusul HIV cunoscut.

5.2. Diagnosticul tuberculozei pulmonare

Tuberculoza pulmonară (TBP) a adultului rămâne o problemă majoră de sănătate publică la nivel global. Îmbătrânirea populației și creșterea numărului de cazuri de TB-DR accentuează necesitatea diagnosticării rapide și a îmbunătățirii controlului bolii. ^(7,21,44,45,58)

Diagnosticul TBP la adult se bazează pe: argumente epidemiologice; manifestări clinice; aspecte radiologice; rezultate ale examenului bacteriologic al sputei, singura metodă care poate oferi certitudinea etiologică. ^(21,44,45,58)

Contextul epidemiologic este reprezentat de prezența unor factori de risc sugestivi pentru TB: proveniența dintr-un focar de TB, expunerea la surse contagioase, modificarea receptivității prin factori de mediu și imunologici, antecedente de TB tratată incorect sau incomplet. ^(1,7)

Elemente clinice. Manifestările clinice ale TBP sunt adesea nespecifice și, în unele cazuri, absente: ^(21,44,45,58-60)

- aproximativ 20% dintre pacienți pot fi asimptomatici;
- majoritatea prezintă unul sau două simptome dominante, care determină solicitarea consultului medical;
- simptomul cardinal este tusea, prezentă la circa 95% dintre cazuri și cu durată ≥ 3 săptămâni;
- frecvent se constată „sindromul de impregnație bacilară”: astenie, scădere ponderală $>10\%$ din greutatea inițială, transpirații nocturne, stare subfebrilă sau febră variabilă;
- alte manifestări pot include: dureri toracice, dispnee, hemoptizie.

Examenul radiologic. *Radiografia toracică* reprezintă elementul central al demersului diagnostic la pacienții cu tuse persistentă. Nicio imagine radiologică nu este patognomonică pentru TB; imaginile sunt doar sugestive și constituie elemente de orientare, nu de certitudine.⁽⁵⁹⁻⁶¹⁾

Recomandările OMS recente poziționează *radiografia toracică drept instrument esențial pentru depistarea precoce a TB* și o consideră fundamentală pentru atingerea țintelor Strategiei End TB; radiografia toracică este recomandată ca:^(7,44,45) instrument de triaj; ajutor în diagnostic (mai sensibilă decât simptomatologia clinică); instrument de screening în grupuri la risc.

Ultrasonografia, tomografia computerizată toraco-pulmonară, imagistica prin rezonanță magnetică nucleară și PET-CT pot fi utile în situații particulare, de exemplu în cazul evoluției nefavorabile sub tratament corect sau atunci când sunt avute în vedere intervenții chirurgicale.⁽⁶¹⁾

Examinarea bacteriologică este singura metodă care oferă certitudinea etiologică (pentru detalii vezi subcapitolul 5.1). De regulă, se efectuează din spută expectorată spontan, dar se pot utiliza și alte produse (ex. aspirat bronșic). Recoltarea sputei la suspecții de TB este esențială; se recoltează întotdeauna două probe separate, inclusiv la suspecții cu radiografie toracică normală.^(48,49,50,60)

Investigarea pacienților cu suspiciune de TBP, pe baza datelor clinice sau radiologice, se realizează cu predilecție în ambulatoriu - dispensarul de pneumoftiziologie (DPF). Cazurile identificate ca suspecte de medicul de familie sau alte servicii (publice sau private, inclusiv boli infecțioase) sunt îndrumate către DPF conform domiciliului real, unde beneficiază de consult de specialitate, examen radiologic și bacteriologic.⁽²¹⁾

Pacientul suspect de TB internat într-o secție cu alt profil decât pneumoftiziologie și având domiciliul în alt județ este orientat către DPF teritorial de care aparține spitalul respectiv. Doar situațiile de urgență (hemoptizie, insuficiență respiratorie, alte condiții amenințătoare de viață) se internează direct în secțiile/compartimentele de pneumoftiziologie în vederea investigării.⁽²¹⁾

Investigații de laborator generale. La decizia de inițiere a tratamentului, *pachetul minim recomandat include:* hemoleucogramă, VSH, biochimie (TGO, TGP, uree, creatinină, acid uric, glicemie, bilirubină), proteină C reactivă (CRP). Acestea sunt utile pentru aprecierea gravității bolii, a comorbidităților și a statusului biologic anterior tratamentului antituberculos. În cazul unor modificări importante ale acestor parametrii, pacienții vor fi spitalizați sau îndrumați către alte servicii medicale pentru gestionarea patologiei asociate.⁽²¹⁾

TBP bacteriologic negativă

Absența confirmării bacteriologice pentru MTB din produse prelevate corect, repetat, la persoane cu semne clinice și/sau modificări radiologice foarte sugestive pentru TBP nu exclude diagnosticul. În aceste cazuri se recomandă investigații suplimentare (fibrobronhoscopie, lavaj bronhoalveolar, biopsie pulmonară etc).^(21,58)

Cazurile se recomandă a fi discutate în colectivul medical, în funcție de complexitate, cu consultarea coordonatorului tehnic județean (CTJ).

În situațiile în care există argumente clinice și imagistice sugestive, iar alte diagnostice au fost excluse, se poate stabili un diagnostic clinic de tuberculoză pulmonară, iar pacienții se tratează și se monitorizează similar cu TB-DS bacteriologic pozitivă, cu excepția situațiilor cu probabilitate crescută de rezistență (de exemplu, contact cu caz TB-DR), când conduita se stabilește în funcție de spectrul de rezistență al cazului sursă, cu consultarea Comisiei MDR.^(21,42,48)

5.3. Diagnosticul tuberculozei extrapulmonare

Tuberculoza extrapulmonară (TBEP) include toate localizările cu excepția parenchimului pulmonar. TBEP poate apărea prin diseminare hematogenă, limfatică sau prin contiguitate de la un focar primar. Poate afecta practic orice organ și, în mod obișnuit, nu reprezintă o sursă majoră de infecție pentru comunitate.⁽⁶³⁻⁶⁵⁾

La nivel global, aproximativ 15% dintre cazurile de TB notificate sunt reprezentate de TBEP; în Europa, TBEP reprezintă 15–17% dintre cazuri, iar în unele țări (Finlanda, Țările de Jos, Norvegia, Suedia, Turcia, UK și Uzbekistan) peste 30% din totalul cazurilor de TB.⁽⁶³⁻⁶⁵⁾

Caracteristici generale ale TBEP:^(59,60,62-65)

- simptome generale (febră/subfebrilități, scădere ponderală, transpirații nocturne, astenie, adinamie), în general mai puțin marcate decât în TBP, asociate simptomatologiei specifice organului afectat;
- poate mima numeroase alte boli ale organului afectat, ceea ce face diagnosticul dificil;
- leziunile sunt de regulă paucibacilare, îngreunând confirmarea bacteriologică;
- multe localizări sunt greu accesibile prelevării de probe;
- TBEP este mai frecventă la persoanele infectate HIV, fapt care impune testarea HIV în aceste cazuri.

Diagnosticul TBEP este dificil și necesită excluderea altor afecțiuni prin investigații suplimentare derulate de medicii din specialitățile implicate. Diagnosticul este susținut de *examenul bacteriologic și/sau histopatologic*, iar datele biologice, imunologice și moleculare au o contribuție importantă.⁽⁶³⁻⁶⁵⁾

Se vor depune toate eforturile pentru *prelevarea de fragmente biotice din organele afectate*, în vederea prelucrării în laboratorul de bacteriologie TB, întrucât examenul histopatologic are, în general, valoare de probabilitate, iar diagnosticul de certitudine este bacteriologic.^(48-51,63-65)

La adulți și copii, peste două treimi dintre cazurile de TBEP sunt reprezentate de *pleurezii și localizarea ganglionară a tuberculozei*; localizarea ganglionară reprezintă aproximativ 10% din totalul formelor extrapulmonare.⁽⁶²⁻⁶⁷⁾ Alte localizări, mai rare, includ TB osteo-articulară, TB uro-genitală, TB abdominală, pericardita TB și meningita TB.⁽⁶³⁻⁶⁷⁾

Formele cu risc vital major sunt TB pericardică, meningita TB și TB miliară.⁽⁶³⁻⁶⁷⁾

În cazul localizărilor multiple, dintre care cel puțin una pulmonară, diagnosticul principal este de TBP.

Diagnosticul TBEP necesită o abordare multidisciplinară între medicul pneumolog și medicii din specialitățile implicate, iar tratamentul este asigurat și coordonat de medicul pneumolog prin DPF teritorial.

5.4. Diagnosticul tuberculozei la copii și adolescenți

Tuberculoza, deși prevenibilă și vindecabilă, continuă să afecteze milioane de copii și adolescenți. Grupul de vârstă sub 15 ani reprezintă aproximativ 11% din totalul cazurilor de TB, ceea ce corespunde la circa 1,1 milioane de cazuri anual.^(66–70)

Copiii și adolescenții, ca populație vulnerabilă-cheie, pot dezvolta TB la orice vârstă, dar boala este cel mai frecvent diagnosticată între 1 și 4 ani în zone cu incidență ridicată. În general, copiii

dezvoltă boala în decurs de un an de la infecția inițială, iar apariția TB la copil reprezintă un indicator al transmiterii recente și continue în comunitate.^(66–70)

Diagnosticul TB la copii și adolescenți este pasul în cascadă de îngrijiri după: depistarea activă a cazurilor; investigarea contactilor (vezi capitolul 3); managementul infecției tuberculoase latente (vezi capitolul 4).^(66–70)

Copiii mici prezintă un risc mai mare de a dezvolta boală TB comparativ cu alte grupe de vârstă; *riscul este deosebit de crescut la copiii și adolescenții care:*^(66–71)

- sunt în contact familial sau apropiat cu o persoană cu TBP, în special confirmată bacteriologic;
- au vârsta sub 5 ani;
- sunt infectați HIV, mai ales în absența controlului virologic bun;
- prezintă malnutriție acută severă, în special dacă nu răspund la reabilitarea nutrițională;
- au internări repetate pentru pneumonie, fără răspuns la antibioticoterapia de primă linie.

În practica clinică, *problema diagnosticului TB la copii și adolescenți apare cel mai frecvent în două circumstanțe:*^(66,67,71)

- copii/adolescenți cu simptomatologie respiratorie cronică sau trenantă, sugestivă pentru etiologie tuberculoasă;
- copii/adolescenți contacti ai unui caz de TB (familial sau alt contact apropiat).

Cele mai frecvente simptome ale TB la copil includ:⁽⁶⁶⁻⁷⁵⁾

- tuse persistentă, refractară la tratament;
- febră prelungită cu sau fără transpirații nocturne;
- apetit diminuat sau anorexie;
- scădere în greutate sau stagnarea curbei pondo-staturale;
- fatigabilitate accentuată, reducerea participării la activitățile specifice vârstei;
- pentru TBEP, simptomatologia depinde de organul afectat, fiind de obicei persistentă, progresivă și adesea asociată cu scădere ponderală și febră.

Diagnosticul TB la copii și adolescenți se bazează pe integrarea mai multor elemente:⁽⁶⁶⁻⁷⁵⁾

- anamneză detaliată, inclusiv contact TB (în special în ultimele 12 luni), tratament TB anterior, semne și simptome compatibile cu TB;
- examen clinic complet, inclusiv evaluarea creșterii;
- testarea infecției TB (TCT sau IGRAs);
- testarea HIV, dacă statusul este necunoscut;
- testarea bacteriologică, când este posibil – recoltarea de produse respiratorii (spută expectorată/indusă, aspirat gastric);
- radiografie toracică (postero-anterioară și profil la copiii <5 ani; postero-anterioară la copiii mai mari și adolescenți);
- investigații suplimentare pentru tuberculoză extrapulmonară (TBEP): recoltare de LCR, aspirat/biopsie ganglionară, lichid pleural/peritoneal/pericardic/sinovial sau probe de urină pentru confirmare bacteriologică și/sau histopatologică; explorări imagistice suplimentare în funcție de organul afectat.

Decizia de a iniția tratament pentru TB pe baza elementelor clinice nu trebuie amânată în absența investigațiilor complete, în special la copiii cu risc crescut de forme severe – vârsta <2 ani, cu infecție HIV, malnutriție acută severă sau pneumonie severă cu răspuns necorespunzător la terapia de primă linie.^(66–75)

O terapie de probă cu medicamente antituberculoase nu este recomandată ca metodă de diagnostic a tuberculozei la copil !^(66–75)

Prezentarea clinică a TB-DR la copil sau adolescent este similară cu cea a TB-DS. Un indice înalt de suspiciune pentru TB-DR este necesar în următoarele situații:^(66–75)

- contact strâns cu o persoană cu TB-DR;
- lipsa ameliorării clinice (persistența simptomelor, lipsa creșterii ponderale) sau frotiu/cultură persistent pozitive după faza intensivă a tratamentului antituberculos;
- contact strâns cu o persoană al cărei tratament antituberculos a eșuat, a fost întrerupt sau care a decedat din cauza TB.

5.5. Diagnosticul tuberculozei la persoanele infectate HIV

Conform Global Tuberculosis Report (GTR) 2025, persoanele infectate HIV au un risc de aproximativ 15–20 de ori mai mare de a dezvolta boală TB comparativ cu persoanele neinfectate HIV.^(76–79) Chiar și sub terapie antiretrovirală, persoanele infectate HIV prezintă un risc semnificativ mai mare de deces în timpul tratamentului anti-tuberculos și sunt afectate disproporționat de această boală prevenibilă și vindecabilă.^(76–78)

În anul 2004, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a introdus politica privind *activitățile de colaborare TB/HIV*, ulterior revizuită și consolidată în 2012 și în anul 2021. Această politică vizează dezvoltarea și întărirea mecanismelor pentru furnizarea integrată a serviciilor de prevenire, diagnostic și îngrijire pentru TB și HIV, reducerea poverii tuberculozei în rândul persoanelor infectate HIV și, complementar, diminuarea impactului infecției HIV în rândul pacienților cu tuberculoză prezumtivă sau confirmată.^(80,81)

Implementarea pe scară largă a acestor intervenții programatice a contribuit semnificativ la reducerea mortalității asociate coinfecției TB/HIV, estimându-se că, în perioada 2005–2020, au fost salvate aproximativ 9 milioane de vieți, conform Raportului Global TB al OMS din 2021.^(7,82)

În concordanță cu pilonii Strategiei End TB, accesul timpuriu la tratamentul antiretroviral (ARV), asociat cu screeningul sistematic și de înaltă calitate pentru TB, precum și cu extinderea utilizării tratamentului preventiv al tuberculozei, reprezintă intervenții esențiale pentru a asigura diagnosticul și tratamentul în timp util atât al bolii TB active, cât și al infecției tuberculoase (ITB) la persoanele infectate HIV.^(7,80–84)

Depistarea activă a TB și managementul ITB (inclusiv TPT) urmează aceiași pași la persoanele infectate HIV ca și la cele neinfectate, conform capitolelor 3 și 4 ale prezentului ghid.

Diagnosticul TBP și TBEP la pacienții infectați HIV respectă aceleași principii ca la pacienții neinfecțați HIV, la copii/adolescenți și la adulți (vezi subcapitolele 5.1–5.4), dar confirmarea bacteriologică este și mai dificilă, diagnosticul fiind cel mai adesea de excludere, bazat pe coroborarea mai multor elemente clinice și paraclinice.

Particularitățile tuberculozei pulmonare (TBP) în infecția HIV, în funcție de stadiul deficitului imun, sunt prezentate în Tabelul nr. 4.^(78,83)

Tabelul nr. 4. Aspecte clinico-radiologice și bacteriologice în coinfecția TB-HIV

Aspecte	Deficit imun	
	CD4+ > 200/mm ³	CD4+ < 200/mm ³
Clinic	TBP	TBP severă asociată cu TBEP
Radiologic	afectare lobi superiori	afectare interstițială, absența cavitațiilor, miliară, adenopatii, pleurezie
Bacteriologic	frotiu frecvent pozitiv	frotiu frecvent negativ

Confirmarea diagnosticului de TBP la pacienții infectați HIV și inițierea tratamentului antituberculos se fac de către medicul pneumolog în colaborare cu medicul infecționist.

TBEP poate apărea la orice vârstă, copiii mici și adulții infectați HIV fiind deosebit de vulnerabili; până la 25% din cazurile de TB la această categorie pot fi TBEP. Copiii cu vârsta <2 ani prezintă un risc crescut de forme diseminate (miliară, meningită).^(67-70,71,83)

Cele mai frecvente forme de TBEP asociate cu infecția HIV sunt: limfadenopatiile, meningita TB, TB miliară, revărsatul pleural, pericardita și peritonita. Mulți pacienți au asociată TBP sau forme diseminate; de aceea, toți pacienții cu TBEP trebuie investigați și pentru localizare pulmonară (radiografie toracică, examen bacteriologic al sputei).^(67-70,71,83)

Diagnosticul TBEP la persoanele infectate HIV este adesea dificil și deseori prezumtiv sau de excludere, gradul de certitudine depinzând de disponibilitatea instrumentelor de diagnostic (imagistică, teste moleculare, histopatologie).^(66-70,71,83)

Confirmarea diagnosticului de TBEP se face de către medicii din specialitățile implicate, iar inițierea tratamentului antituberculos se realizează de către medicul pneumolog, în colaborare cu medicul din specialitățile implicate.

5.6. Diagnosticul tuberculozei drog-rezistente

Detaliile privind managementul tuberculozei drog-rezistente (TB-DR) sunt prezentate în “*Ghidul Național Managementul tuberculozei drog-rezistente*”(2023), disponibil pe site-ul Societății Române de Pneumologie (<https://srp.ro/ghiduri/GHID%20MDR%202023.pdf>).⁽⁴²⁾

CAPITOLUL 6 – TRATAMENTUL TUBERCULOZEI DROG-SENSIBILE

Scop. Tratamentul tuberculozei drog-sensibile (TB-DS) urmărește vindecarea completă, prevenirea decesului, reducerea transmiterii comunitare și limitarea apariției tuberculozei drog-rezistente (TB-DR).

Toate regimurile terapeutice administrate pacienților cu tuberculoză drog-sensibilă (TB-DS) trebuie să fie aliniate recomandărilor OMS și să integreze *principiile îngrijirii centrate pe pacient*, consimțământul informat (acolo unde este necesar), respectarea bunei practici clinice, precum și monitorizarea clinică și paraclinică periodică pentru evaluarea eficacității și siguranței tratamentului.^(44,45)

Organizația Mondială a Sănătății, prin Strategia End TB și actualizările aferente perioadei 2022–2024, subliniază că inițierea precoce și conduita terapeutică adecvată în tuberculoza drog-sensibilă (TB-DS) reprezintă una dintre cele mai eficiente intervenții pentru reducerea poverii globale a bolii; un tratament de calitate contribuie semnificativ la scăderea transmiterii comunitare și la prevenirea progresiei către forme de tuberculoză drog-rezistentă (TB-DR).^(7,44,45)

6.1. Principii generale de tratament în tuberculoza drog-sensibilă

Pentru atingerea obiectivelor terapeutice în tuberculoza drog-sensibilă (TB-DS), managementul clinic și programatic trebuie să includă următoarele principii generale:^(7,44,45)

- 1) Accesul la tratamentul antituberculos trebuie să fie garantat, gratuit și echitabil pentru toate persoanele diagnosticate cu TB-DS, prin intermediul PNPSCT;
- 2) Inițierea promptă a tratamentului după confirmarea diagnosticului bacteriologic sau, în cazuri justificate, pe baza criteriilor clinico-radiologice;
- 3) Utilizarea regimului standard OMS de primă linie, administrat preferențial sub formă de combinații fixe, pentru a preveni monoterapia accidentală; în prezent, în România, singura combinație în doze fixe disponibilă pentru tratamentul TB-DS este izoniazidă 150 mg + rifampicină 300 mg;
- 4) Administrarea zilnică supravegheată a tratamentului, fie în varianta clasică (DOT), fie prin monitorizare video la distanță (vDOT), reprezintă standardul de referință pentru asigurarea aderenței și creșterea probabilității de finalizare completă și corectă a terapiei;
- 5) Ajustarea dozelor exclusiv în funcție de greutatea corporală, conform recomandărilor OMS, fără variații individuale arbitrare;
- 6) Continuarea tratamentului fără întreruperi, având în vedere că omisiunea sau suspendarea selectivă a medicamentelor antituberculoase favorizează selecția de rezistență;
- 7) Evaluarea factorilor de risc pentru rezistență (istoric de tratament, contact cu cazuri TB-DR, întreruperi terapeutice în antecedente, expunere în unități penitenciare etc.);
- 8) Testarea HIV, având în vedere impactul co-infecției asupra evoluției bolii și necesitatea coordonării cu tratamentul antiretroviral (ARV);
- 9) Abordarea comorbidităților, care pot influența semnificativ răspunsul terapeutic;
- 10) Gestionarea sistematică a reacțiilor adverse asociate terapiei antituberculoase, cu monitorizarea continuă a siguranței și tolerabilității tratamentului;
- 11) Implementarea consecventă a măsurilor de prevenire și control al infecțiilor, în concordanță cu standardele naționale și internaționale;
- 12) Educația continuă a pacienților, a familiilor și a personalului implicat în îngrijire, ca element esențial pentru înțelegerea bolii și a conduitei terapeutice;

- 13) Implicarea informată și responsabilă a membrilor familiei în procesul decizional privind tratamentul, cu respectarea principiilor etice și a autonomiei pacientului;
- 14) Promovarea și consolidarea aderenței la tratament, prin intervenții adaptate profilului pacientului și contextului social;
- 15) Asigurarea suportului psihologic și socio-economic, ca parte integrantă a îngrijirii centrate pe pacient și a strategiilor de succes terapeutic.

Prelungirea fazei inițiale, a fazei de continuare sau a întregii durate de tratament în TB-DS, precum și întreruperea temporară, justificată clinic, a unuia dintre medicamente, nu se consideră individualizare a regimului terapeutic.

6.2. Opțiuni în tratamentul tuberculozei drog-sensibile

Recomandările actuale ale OMS pentru tratamentul tuberculozei drog-sensibile (TB-DS) se bazează pe utilizarea unor regimuri terapeutice diferențiate în funcție de durata administrării, compoziția schemei și dozele medicamentelor antituberculoase. Aceste regimuri sunt adaptate categoriilor populaționale eligibile, pe baza dovezilor disponibile, ținând cont de vârstă, profilul clinic al pacientului și severitatea bolii, conform celor prezentate în Tabelul nr. 5.^(44,45,66-68)

Tabelul nr. 5. Regimuri terapeutice pentru TB-DS pe grupe de vârstă și severitatea bolii

Regim terapeutic	Vârsta				
	0-3 luni	3 luni-10 ani	10-12 ani	12-16 ani	>16 ani
2HRZ (E)/4 HR	Se recomandă adăugarea etambutolului (E) în medii cu prevalență crescută a rezistenței la izoniazidă sau infecției HIV		Indiferent de severitatea bolii sau statutul HIV		
2HRZ (E)/2 HR		TBP non-severă, > 3 kg, se adaugă etambutol (E) în medii cu prevalență ridicată a HIV sau rezistență la izoniazidă (H) sau la copiii care trăiesc cu HIV			
2HPMZ/2HPM				Indiferent de severitatea bolii sau statutul HIV	
Factori suplimentari în contextul opțiunilor terapeutice multiple		Severitatea bolii			
	Preferința pacientului sau a familie				
	Accesul și costul medicamentului component al regimului				

* H-Isoniazidă, R- Rifampicină, Z- Pirazinamidă, E- Etambutol, M -moxifloxacină, P-rifapentina

În stabilirea duratei tratamentului pentru TB-DS, **tuberculoza pulmonară (TBP) non-severă** este definită ca **oricare dintre următoarele situații clinice:** ^(44,45,66-68)

- TBP cu afectare limitată la un singur lob sau formă paucibacilară, fără cavități și fără pattern miliar;
- TBP asociată cu revărsat pleural necomplicat (în absența pneumotoraxului sau a empiemului);
- TB a ganglionilor limfatici periferici;
- TB adenopatie intratoracică fără obstrucția căilor respiratorii.

6.3 Reguli de inițiere și administrare a tratamentului în tuberculoza drog-sensibilă

În România, **regimul standard de 6 luni (2HRZE/4HR)** reprezintă schema terapeutică de referință pentru tuberculoza drog-sensibilă (TB-DS), în concordanță cu recomandările Organizației Mondiale a Sănătății, fiind aplicabil tuturor categoriilor de pacienți, indiferent de vârstă, statut biologic (inclusiv copii și persoanele infectate HIV), tipul cazului (caz nou sau retratament) sau severitatea bolii. ^(44,47,68,69)

Administrarea corectă și completă a acestui regim, în conformitate cu ghidurile internaționale de practică clinică, este asociată cu o **rată de succes terapeutic de peste 95%**. ^(44,45,66-68)

Alte opțiuni terapeutice pentru tuberculoza drog-sensibilă (TB-DS) nu au demonstrat eficacitate comparabilă cu regimul standard de 6 luni și sunt **recomandate numai în situații particulare**, după cum urmează:

- **Regimul de 4 luni: 2HRZ(E)/2HR** este recomandat copiilor cu vârsta ≥ 12 ani cu TB pulmonară non-severă, cu administrare zilnică (7 zile/săptămână), sub supraveghere directă de către personal instruit sau prin tratament video-asistat (vDOT), pentru susținerea aderenței terapeutice; în absența răspunsului clinic (de exemplu, lipsa creșterii în greutate sau persistența simptomelor), durata tratamentului se prelungește până la 6 luni;
- **Regimul de 4 luni: 2HPMZ/2HPM** este recomandat pacienților adulți și copiilor cu vârsta ≥ 12 ani, cu greutatea corporală >40 kg, cu administrare zilnică (7 zile/săptămână), sub supraveghere directă sau prin vDOT; nu se recomandă prelungirea tratamentului peste 4 luni.

Notă: Regimurile de 4 luni (2HRZ(E)/2HR sau 2HPMZ/2HPM) se recomandă a fi utilizate după discutarea cazului în colectivul medical, cu consultarea coordonatorului tehnic județean (CTJ), cu respectarea recomandărilor de siguranță.

Dozele medicamentelor antituberculoase utilizate în TB-DS în funcție de grupa de greutate, conform recomandărilor OMS, sunt prezentate în Tabelul nr.6. ^(44,45,66-68)

Tabelul nr.6. Dozele medicamentelor antituberculoase utilizate în tratamentul TB-DS

Medicament	Doză (mg/kgc)	Doza maximă (mg)	Doza maxima (mg) -interval greutate (kg)				
			25 -<30kg	30 -<35kg	35-<50kg	50-<65kg	≥ 65 kg
Isoniazidă (H)	4-6	300	150	300	300	300	300
Rifampicină (R)	8-12	600	300	450	450	600	600
Pirazinamidă (Z)	20-30	2000	750	750	1500	1500	2000
Etambutol (E)	15-25	1600	600	800	1200	1200	1600
Rifapentină (P, Rfp)	doză fixă	1200	-	-	1200	1200	1200
Moxifloxacină (M, Mfx)	doză fixă	400	-	-	400	400	400

Pentru toate cazurile de TB-DS se completează „Fișa de anunțare a cazului de Tuberculoză” (Anexa nr. 3) și „Fișa de tratament a cazului de TB-DS” (Anexa nr. 25), de către medicul pneumolog din spital sau din dispensarul de pneumofiziologie (DPF) care a decis inițierea tratamentului.

6.4. Tratamentul formelor de tuberculoză extrapulmonară

Tratamentul tuberculozei extrapulmonare (TBEP) sensibile la medicamentele antituberculoase necesită o abordare multidisciplinară, implicând medicii din specialitățile relevante și medicul pneumolog; schema terapeutică este stabilită de medicul pneumolog, în funcție de criteriile de eligibilitate, vârsta pacientului și tipul de TBEP. ^(44,45,66-68)

Orientările recente ale OMS recomandă următoarele regimuri terapeutice în tuberculoza drog-sensibilă la pacienții cu tuberculoză extrapulmonară (TBEP): ^(44,45,66-68)

- adulții cu TBEP (cu excepția tuberculozei osteoarticulare, meningitei tuberculoase) pot fi tratați cu regimul standard de *6 luni 2HRZE/4HR*;
- pacienții cu *meningită tuberculoasă sau tuberculoză osteoarticulare* necesită tratament de durată mai lungă, respectiv *9-12 luni, utilizând schema 2HRZE/7 (10) HR*;
- *copiii cu vârsta între 3 luni și 16 ani* cu TBEP limitată la ganglionii limfatici periferici (fără alte localizări), trebuie tratați cu regimul de *4 luni 2HRZ(E)/2HR*;
- *copiii și adolescenții cu meningită tuberculoasă* pot fi utilizate două regimuri alternative: un regim de 12 luni (recomandare puternică) și un regim de 6 luni (recomandat condiționat), pentru date suplimentare se recomandă consultarea subcapitolul 6.5.

6.5. Tratamentul tuberculozei drog-sensibile la copii și adolescenți

Similar adulților, tratamentul tuberculozei drog-sensibile (TB-DS) la copii și adolescenți include o fază intensivă de 2 luni, urmată de o fază de continuare de 2–4 luni, administrată zilnic, în scopul prevenirii progresiei bolii, transmiterii și dezvoltării rezistenței la medicamente. ⁽⁶⁶⁻⁶⁸⁾

Alegerea regimului de tratament pentru tuberculoza drog-sensibilă (TB-DS), inclusiv utilizarea unui al patrulea medicament (etambutolul) în faza intensivă, depinde de prevalența infecției HIV și a rezistenței la izoniazidă (H) în contextul epidemiologic, precum și de severitatea bolii și de vârsta pacientului. Recomandările OMS privind tratamentul TB-DS la copii diagnosticați cu tuberculoză pulmonară (inclusiv afectarea ganglionilor limfatici intratoracici) și tuberculoză extrapulmonară sunt prezentate în Tabelul nr. 7. ⁽⁶⁶⁻⁶⁸⁾

Regimul standard de 6 luni (2HRZE/4HR) este recomandat copiilor cu vârsta peste 10 ani și adolescenților, indiferent de severitatea bolii sau de statusul HIV. ^(68,69)

Alte regimuri terapeutice recomandate de OMS la copii și adolescenți pot fi utilizate în următoarele situații particulare: ^(68,69)

- **Regimul de 4 luni (2HRZ(E)/2HR) la copii și adolescenți cu vârsta între 3 luni și <16 ani**, în caz de TB non-severă, cu modificări radiologice sugestive, rezultat la Xpert MTB/RIF/Ultra negativ sau slab pozitiv (sau examen microscopic negativ, dacă Xpert nu este disponibil), simptomatologie ușoară fără necesitatea spitalizării și/sau TB ganglionară extratoracică izolată;
- **Regimul de 4 luni (2HPMZ/2HPM) la adolescenți cu vârsta ≥ 12 ani și greutatea ≥ 40 kg**, cu TB pulmonară de orice severitate, inclusiv la persoanele infectate HIV, cu excepția celor cu CD4 < 100 celule/mm³ sau greutate < 40 kg.

Tabelul nr. 7. Regimuri terapeutice pentru TB-DS la copii și adolescenți

Vârstă și tip TB	Durata și structura regimului de tratament
A. Tuberculoza pulmonară (TBP)	
TBP non-severă (copii și adolescenți 3 luni–<16 ani)	2HRZ sau 2HRZE + 4HR
TBP severă (copii și adolescenți 3 luni–<16 ani) TBP de orice severitate (adolescenți ≥16 ani și <20 ani)	2HRZE + 4HR
TBP de orice severitate (adolescenți ≥12 ani, eligibili pentru regim scurt)	2HPZM+ 2HPM
B. Tuberculoza extrapulmonară (TBEP)	
TB ganglionară periferică (copii și adolescenți 3 luni–<16 ani) TB ganglionară periferică (adolescenți ≥16 ani și <20 ani)	2HRZ sau 2HRZE + 2HR
TBEP (include toate formele de cu excepția TB ganglionară periferică, meningita TB și TB osteoarticulară)	2HRZE + 4HR
Meningita TB /TB SNC (0–<19 ani) TB osteoarticulară (0–<19 ani)	2HRZE + 10HR
Meningita TB /TB SNC (schemă alternativă OMS)	6HRZEto (recomandare condiționată)

* Notă: Sugarii cu vârsta 0–3 luni sau cu greutatea < 3 kg se tratează cu regim standard, cu ajustarea dozelor și monitorizare atentă.

Dozele medicamentelor antituberculoase utilizate în TB-DS la copii și adolescenți cu vârsta între 0 și 14 ani, conform recomandărilor OMS, sunt prezentate în Tabelul nr. 8.⁽⁶⁶⁻⁶⁸⁾

Tabelul nr. 8. Dozele medicamentelor utilizate în TB-DS la copii și adolescenți (0-14 ani)

Medicament	Toate formele TB-DS	Medicament	Meningita TB regim de 6 luni
	Doza medie/interval (mg/kgc)		Doză intermediară (mg/kgc)
Isoniazidă (H)	7-(10)-15*	Isoniazidă (H)	15-20*
Rifampicină (R)	10-(15)-20	Rifampicină (R)	22.5-30
Pirazinamidă (Z)	30-(35)-40	Pirazinamidă (Z)	35-45
Etambutol (E)	15-(20)-25	Etionamidă (Eto)	17.5-22.5

*Limita superioară a intervalului pentru izoniazidă se aplică copiilor mai mici; la copiii mai mari se aplică limita inferioară a intervalului de dozare.

Notă: Moxifloxacina este utilizată în regimuri terapeutice specifice (ex. regimul de 4 luni 2HPZM/2HPM la adolescenți cu vârsta ≥12 ani), conform recomandărilor OMS. Doza recomandată este de 10–15 mg/kgc/zi (max. 400 mg/zi).

6.6. Tratamentul tuberculozei drog-sensibile la pacienții cu infecție HIV

Tratamentul tuberculozei drog-sensibile (TB-DS) la pacienții cu infecție HIV prezintă câteva *particularități*, care trebuie avute în vedere de către medicii curanți: ^(44,45,83)

- asocierea la tratamentul antituberculos a medicației antiretrovirale (ARV) și posibilitatea de apariție a interacțiunilor medicamentoase;
- posibile reacții paradoxale care uneori pot fi interpretate drept agravare clinică tip Sindrom de reconstrucție imună (IRIS);
- potențialul de apariție a rezistenței la rifampicină (R) și a riscului de recidivă;
- în situația descoperirii concomitente a celor două afecțiuni, tratamentul antituberculos se va iniția primul, urmat de tratamentul ARV, de preferată după 2 săptămâni la pacienții cu imunodepresie severă ($CD4 < \text{celule}/\text{mmc}$) și după 8-12 săptămâni pentru cei cu valori ale $CD4 > 50 \text{ celule}/\text{mmc}$ (însă cu prudență la pacienții cu meningită TB).

Nu există noi considerații de implementare în afara standardelor actuale de îngrijire pentru pacienții infectați HIV, de aceea colaborarea între cele două programe (TB versus HIV), colaborare medic pneumolog - infecționist este esențială pentru tratamentul adecvat a acestor pacienți. ^(44,45,83)

Conform orientărilor recente ale OMS, sunt recomandate următoarele **regimuri terapeutice în tuberculoza drog-sensibilă (TB-DS) la pacienții cu infecție HIV**: ^(44,45,68-69)

- **regimul standard de 6 luni (2HRZE/4HR)** este recomandat tuturor persoanelor cu infecție HIV, indiferent de vârstă, inclusiv celor cu valori $CD4 < 100 \text{ celule}/\text{mm}^3$ sau greutate $< 40 \text{ kg}$;
- **regimul de 4 luni (2HRZ(E)/2HR)** poate fi utilizat la copii și adolescenți cu infecție HIV și TB non-severă, în funcție de gradul de imunosupresie, statutul tratamentului antiretroviral (ARV) și prezența altor infecții oportuniste; aceștia necesită monitorizare atentă, în special la 4 luni, iar în absența unui răspuns terapeutic adecvat, tratamentul se prelungește la 6 luni;
- **regimul de 4 luni (2HPMZ/2HPM)** poate fi utilizat la pacienții cu infecție HIV cu valori $CD4 > 100 \text{ celule}/\text{mm}^3$.

6.7. Tratamentul tuberculozei drog-sensibile în situații speciale

Tratamentul tuberculozei drog-sensibile (TB-DS) poate ridica provocări specifice la anumite categorii de pacienți, precum persoanele cu diabet zaharat, femeile însărcinate, vârstnicii, pacienții cu boală renală cronică sau cu afecțiuni hepatice preexistente; în aceste situații sunt necesare adaptări ale conduitei terapeutice și o monitorizare atentă. ^(44,45,84-86)

TB-DS la pacienții cu diabet zaharat

Pacienții cu diabet zaharat (DZ) beneficiază, în principiu, de regimul standard de 6 luni (2HRZE/4HR). Totuși, diabetul poate influența farmacocinetica unor medicamente antituberculoase și poate crește riscul de reacții adverse: ⁽⁸⁵⁻⁸⁷⁾

- rifampicina (R) și etambutolul (E) pot accelera metabolismul derivaților de sulfoniluree, determinând scăderea concentrațiilor plasmatice ale acestora;
- pirazinamida (Z) poate avea efect hiperglicemiant și necesită administrare cu prudență;
- riscul de neuropatie periferică (asociată cu izoniazida-H) și de neuropatie optică (asociată cu etambutolul-E) este crescut.

Insulina nu prezintă interacțiuni farmacocinetice relevante cu medicamentele antituberculoase și este preferată în faza inițială a tratamentului, contribuind la conversia bacteriologică mai rapidă și la control metabolic superior.^(44,46)

Controlul glicemic riguros și colaborarea interdisciplinară pneumologie–diabetologie sunt esențiale pentru optimizarea prognosticului.^(44,45)

TB-DS la femeile însărcinate

Tuberculoza în timpul sarcinii este asociată cu riscuri materno-fetale crescute, incluzând mortalitate perinatală, restricție de creștere intrauterină, prematuritate și greutate mică la naștere; în cazuri rare poate apărea tuberculoza congenitală, în contextul bolii materne diseminate.⁽⁸⁷⁻⁸⁹⁾ Diagnosticul poate fi întârziat din cauza suprapunerii simptomelor cu alte patologii.^(44,45)

Problemele esențiale de management privesc siguranța fătului și prevenirea riscului de transmitere, concomitent cu necesitatea tratării bolii materne.^(44,45)

Regimul standard de 6 luni (2HRZE/4HR) pentru tuberculoza drog-sensibilă (TB-DS) este considerat sigur în sarcină, beneficiile tratamentului depășind riscurile tuberculozei netratate; se recomandă suplimentarea cu piridoxină (vitamina B6) pe durata tratamentului.^(44,45)

TB-DS la persoanele vârstnice

La vârstnici, apariția tuberculozei este frecvent asociată cu prezența comorbidităților (diabet zaharat, insuficiență renală cronică, boli cardiovasculare, fumat). Principalele dificultăți terapeutice includ *toleranța redusă la medicamente, frecvența crescută a reacțiilor adverse și aderența scăzută*, ceea ce poate conduce la rezultate terapeutice suboptimale.⁽⁹⁰⁻⁹²⁾

Regimul standard de 6 luni (2HRZE/4HR) este, în general, sigur, cu condiția unei abordări multidisciplinare, centrate pe pacient, care să includă suport pentru aderență și monitorizarea atentă a posibilelor toxicități medicamentoase.^(44,45)

TB-DS la persoanele cu boli cronice de rinichi

Pacienții cu insuficiență renală cronică (IRC) prezintă un risc crescut de evenimente adverse și mortalitate. OMS recomandă utilizarea medicamentelor cu toxicitate renală redusă — izoniazidă (H), rifampicină (R) și pirazinamidă (Z), administrate în doze standard.⁽⁹³⁻⁹⁵⁾

La *adulții cu insuficiență renală cronică și clearance al creatininei <30 ml/min*, se recomandă *regimul 2HRZ/4HR, în administrare zilnică (7/7)*, etambutolul fiind introdus doar dacă este necesar, de 3 ori pe săptămână^(44,45).

La *pacienții cu TB-DS aflați în program de dializă*, pirazinamida (Z) și etambutolul (E) se administrează *după ședința de dializă, de 3 ori pe săptămână*.^(44,45)

TB-DS la persoanele cu boli cronice de ficat

Izoniazida (H), rifampicina (R) și pirazinamida (Z) pot induce hepatotoxicitate. În managementul tuberculozei drog-sensibile (TB-DS) la pacienții cu boală hepatică cronică, se recomandă *monitorizarea periodică a transaminazelor — săptămânal în prima lună, apoi bilunar*.⁽⁹³⁻⁹⁵⁾

Tratamentul antituberculos se oprește temporar dacă:⁽⁹⁵⁾

- transaminazele cresc de ≥ 5 ori limita superioară a normalului (cu sau fără simptome) sau
- transaminazele cresc de ≥ 3 ori în prezența simptomelor sau icterului

Reintroducerea tratamentului antituberculos se face gradual.⁽⁹⁵⁾:

1. *rifampicina (R) + etambutol (E)* după normalizarea transaminazelor;
2. după 3–7 zile, după verificarea transaminazelor, *se poate reintroduce izoniazida (H)*, cu reevaluare biologică după fiecare etapă;
3. dacă simptomele reapar sau transaminazele cresc din nou, *ultimul medicament adăugat trebuie oprit și înlocuit cu altul* din lista medicamentelor recomandate.

Pentru a se asigura o schemă terapeutică eficientă, pe parcursul reintroducerii medicației se continuă administrarea de *etambutol (E) asociat cu alte medicamente antituberculoase* și pe cât posibil se fac eforturi pentru menținerea în schemă a *rifampicina (R)* și *izoniazida (H)*.^(44,45)

Dacă pacientul are *hepatotoxicitate prelungită sau severă*, iar Isoniazida (H) și rifampicina (R) sunt tolerate, *pirazinamida (Z)* nu va fi reintrodusă—poate fi periculoasă; în această situație schema terapeutică va fi 2HRE/7HR, cu prelungirea fazei de continuare până la 7 luni.^(44,45)

6.8. Terapii adjuvante în tuberculoza drog-sensibilă

Adjuvanții terapeutici nu înlocuiesc tratamentul antituberculos, dar sprijină recuperarea și reduc complicațiile.^(44,45)

Tratamentul cu Vitamina B6 (Piridoxina)

Vitamina B6 se recomandă ca terapie adjuvantă pentru a preveni neuropatia periferică indusă de izoniazidă la persoanele cu risc crescut: copii și adolescenți infectați HIV, malnutriți, gravide, pacienți cu forme severe de TB (cum ar fi meningita TB și TB osteoarticulară), vârstnici sau cu comorbidități (diabet, insuficiență renală, etc).

Doze de vitamina B6: 50mg/zi profilactic, respectiv 100 mg/zi în caz de neuropatie.^(44,45)

Tratamentul cu corticosteroizi

Tratamentul cu corticosteroizi este indicat în *meningita TB* și *pericardita TB* în asociere cu terapia antituberculoasă, pe o durată medie de 6-8 săptămâni, având beneficii demonstrate pe supraviețuire și reducere a morbidității.⁽⁹⁶⁻⁹⁸⁾

Dozare recomandată: *dexametazonă 0,3–0,6 mg/kg/zi (8mg/zi)* sau *prednison 1-2 mg/kg/zi (nedepășind 60 mg/zi)* pe o perioadă de 3-4 săptămâni, urmată de scădere treptată a dozei, în următoarele 2-4 săptămâni.^(44,45)

6.9. Tratamentul tuberculozei drog-rezistente

Tratamentul pacienților cu tuberculoză drog-rezistentă (TB-DR) se realizează în conformitate cu “Ghid Național Managementul tuberculozei drog-rezistente” 2023 (poate fi accesat pe site-ul SRP la link-ul <https://srp.ro/ghiduri/GHID%20MDR%202023.pdf>).⁽⁴²⁾

CAPITOLUL 7. MODELE DE ÎNGRIJIRE PENTRU PACIENȚII CU TUBERCULOZĂ

Scop: Promovarea unor modele integrate și centrate pe pacient pentru îngrijirea pacientului cu tuberculoză, în vederea creșterii aderenței la tratament, reducerii pierderilor din monitorizare și îmbunătățirii rezultatelor terapeutice.

Organizația Mondială a Sănătății (OMS) subliniază că *organizarea serviciilor de îngrijire influențează succesul tratamentului într-o măsură comparabilă cu alegerea regimului terapeutic*, modelele de îngrijire trebuind să fie adaptate contextului național, resurselor disponibile și caracteristicilor populațiilor deservite.⁽⁹⁹⁻¹⁰²⁾

Aderența la tratamentul antituberculos reprezintă un determinant major pentru prevenirea rezistenței la medicamente și pentru obținerea vindecării. OMS și ECDC recomandă ca toți pacienții să beneficieze de opțiuni adecvate de administrare a tratamentului și de intervenții de sprijin social, în cadrul unei abordări centrate pe pacient și al respectării drepturilor omului.⁽⁹⁹⁻¹⁰³⁾

Opțiunile de furnizare a îngrijirii și supravegherii tratamentului trebuie stabilite individualizat încă de la inițierea terapiei, în funcție de nevoile clinice și sociale ale pacientului și de capacitatea sistemului de sănătate. În acest context, pot fi utilizate trei modele principale de organizare a îngrijirii: *spitalicesc, ambulatoriu și mixt.*⁽⁹⁹⁻¹⁰³⁾

Modelul de îngrijire spitalicească

Îngrijirea în regim de spitalizare este indicată pacienților care necesită monitorizare complexă, intervenții medicale specializate sau managementul unor forme severe de boală. Spitalul are un rol central în managementul tuberculozei severe, al TB-DR și al pacienților cu comorbidități majore.⁽⁹⁹⁻¹⁰²⁾

Situații care justifică spitalizarea includ:⁽¹⁰¹⁻¹⁰³⁾

- comorbidități asociate TB (HIV, diabet zaharat, tulburări psihice severe, malnutriție etc.);
- reacții adverse severe la tratament;
- complicații pulmonare sau forme severe de boală;
- indicații chirurgicale în cazuri selectate;
- îngrijiri paliative / cazuri terminale;
- pacienți fără adăpost sau cu acces limitat la îngrijire ambulatorie, în special în TB-DR.

Modelul de îngrijire ambulatorie

Îngrijirea ambulatorie reprezintă, în majoritatea cazurilor, opțiunea preferată, deoarece permite menținerea vieții socio-profesionale, reduce povara economică și sprijină continuitatea îngrijirii și suportului familial.⁽⁹⁹⁻¹⁰²⁾

Modelul ambulatoriu este adecvat în special pentru:⁽⁹⁹⁻¹⁰²⁾

- forme ușoare și necomplicate de TB pulmonară și extrapulmonară;
- copii și adolescenți contacți eligibili pentru tratamentul preventiv al TB;
- alte categorii la risc incluse în programe de tratament preventiv.

Alegerea îngrijirii ambulatorii trebuie fundamentată clinic și corelată cu respectarea măsurilor de prevenire a transmiterii.⁽⁹⁹⁻¹⁰²⁾

Modelul mixt de îngrijire (spital–ambulatoriu)

Modelul mixt presupune spitalizare limitată la fazele care necesită supraveghere intensivă, urmată de continuarea tratamentului în ambulatoriu, cu monitorizare clinică, suport social și servicii comunitare.⁽⁹⁹⁻¹⁰⁵⁾

Acest model contribuie la reducerea duratei spitalizării, facilitarea reintegrării socio-profesionale și utilizarea eficientă a resurselor sistemului de sănătate.⁽⁹⁹⁻¹⁰⁵⁾

Echipa multidisciplinară de îngrijire

Indiferent de modelul de furnizare a serviciilor, managementul pacientului cu TB trebuie realizat de o *echipă multidisciplinară*, care poate include: medici pneumologi, asistenți medicali, psihologi, asistenți sociali, lucrători comunitari și voluntari.⁽⁹⁹⁻¹⁰⁵⁾ Structura și atribuțiile echipei se stabilesc în funcție de nevoile pacientului și de resursele disponibile la nivelul unității sanitare.

În România, cadrul instituțional este consolidat prin *Legea nr. 302/2018*, care prevede constituirea la nivel regional a comisiilor multidisciplinare pentru evaluarea și monitorizarea pacienților, cu rol în sprijinirea aderenței la tratament.⁽¹⁰⁶⁾

Tranziția către modele integrate de îngrijire în TB – experiențe programatice

Experiența proiectului ROU-T-MOH. Ministerul Sănătății, în parteneriat cu Fundația Romanian Angel Appeal și Institutul Național de Sănătate Publică, a implementat în perioada 2018–2023 *proiectul ROU-T-MOH*, având ca obiectiv tranziția de la un model predominant spitalicesc către servicii ambulatorii și comunitare integrate, în concordanță cu principiile de îngrijirii centrate pe pacient.⁽¹⁰⁷⁾

Rezultate principale raportate în cadrul proiectului au inclus:⁽¹⁰⁷⁾

- reducerea cu 44% a ratei de spitalizare a pacienților cu tuberculoză în Institutul de Pneumoftiziologie „Marius Nasta”;
- tratarea exclusiv în ambulatoriu a 42,86% dintre pacienții cu tuberculoză cu bacteriologie negativă din regiunea București;
- gestionarea în ambulatoriu a aproximativ 43% dintre pacienții cu tuberculoză cu frotiu negativ din județele participante la programul pilot (Botoșani, Brașov, București, Călărași, Constanța, Galați, Ialomița, Iași, Maramureș, Mehedinți, Olt, Satu Mare, Suceava, Teleorman, Tulcea).

Pe baza evaluării implementării proiectului, au fost formulate **recomandări orientate spre consolidarea capacității serviciilor ambulatorii**, incluzând:^(107,108)

- extinderea posibilității de efectuare a analizelor biologice de monitorizare la nivelul dispensarelor de pneumoftiziologie (DPF), pentru pacienții tratați în ambulatoriu;
- dezvoltarea și extinderea rețelei de asistenți comunitari, asistenți sociali și psihologi implicați în managementul cazurilor de TB;
- asigurarea medicației de suport necesare pentru prevenirea și gestionarea reacțiilor adverse la tratament;
- dezvoltarea și operaționalizarea serviciilor comunitare integrate, cu accent pe continuitatea îngrijirii și sprijinul centrat pe pacient.

CAPITOLUL 8. MANAGEMENTUL REACȚIILOR ADVERSE ÎN TRATAMENTUL TB-DS

Scop: Orientarea clinicienilor în recunoașterea precoce, evaluarea și managementul reacțiilor adverse asociate tratamentului tuberculozei drog-sensibile (TB-DS).

Implementarea unei abordări standardizate în managementul reacțiilor adverse (RA) contribuie la reducerea întreruperilor terapeutice, prevenirea nonaderenței și limitarea riscului de evoluție către tuberculoză drog-rezistentă (TB-DR).^(109,110) Organizația Mondială a Sănătății (OMS) consideră managementul RA o componentă esențială a programelor naționale de control al TB, cu impact direct asupra succesului terapeutic.^(44,45)

8.1. Principii generale ale managementului reacțiilor adverse

Managementul reacțiilor adverse (RA) asociate tratamentului TB-DS se fundamentează pe următoarele principii:^(44,45,109-115)

1. *Identificarea precoce și educarea pacientului.* Pacienții trebuie informați, încă de la inițierea terapiei, cu privire la posibilele reacții adverse și semnele de alarmă care impun prezentarea imediată la medic;
2. *Monitorizare clinică continuă.* Fiecare consultație trebuie să includă evaluarea simptomelor, a greutății corporale, a toleranței la tratament și a aderenței terapeutice;
3. *Monitorizare paraclinică orientată pe factori de risc.* Conform recomandărilor OMS, investigațiile biologice se adaptează profilului pacientului incluzând:
 - teste hepatice la vârstnici, consum de alcool, sarcină sau coinfecție HIV;
 - evaluarea funcției renale la pacienți cu boală renală;
 - determinarea acidului uric în cazul utilizării pirazinamidei;
 - hemoleucogramă la inițiere și ulterior, în funcție de contextul clinic.
4. *Conduită terapeutică gradată în funcție de severitatea RA.* Managementul RA se realizează gradual, în funcție de severitatea manifestărilor clinice, conform clasificării OMS, principiul general fiind acela că “*tratamentul nu se întrerupe decât în situațiile severe*”;
5. *Prevenirea monoterapiei accidentale.* Niciun medicament antituberculos nu se administrează izolat; atunci când un agent devine contraindicat, se ajustează corespunzător întregul regim terapeutic.

8.2. Algoritm general de management al reacțiilor adverse

Medicamentele utilizate în tratamentul tuberculozei drog-sensibile (TB-DS) pot determina reacții adverse de severitate variabilă, iar conduita terapeutică trebuie adaptată corespunzător. Conform clasificării OMS, *reacțiile adverse sunt grupate în trei categorii principale*.^(44,45,109-115)

- **Reacții adverse ușoare (Grad 1)** – greață, manifestări gastrointestinale minore, artralгии, neuropatie periferică ușoară → *tratamentul se continuă*, asociindu-se terapie simptomatică și monitorizare clinică și biologică periodică;
- **Reacții adverse moderate (Grade 2–3)** – hepatotoxicitate $<5\times$ limita superioară a normalului (LSN), neuropatie moderată, erupții cutanate maculopapulare, prurit, tulburări vizuale ușoare → se recomandă *ajustarea dozelor sau înlocuirea temporară* a medicamentului suspect, cu monitorizare clinică și paraclinică;
- **Reacții adverse severe (Grade 3–4)** – hepatită medicamentoasă severă, reacții alergice sistemice, tulburări hematologice severe, icter, rash extensiv, afectare vizuală marcată → se

impune *oprirea temporară a întregului regim terapeutic*, inițierea unei scheme de rezervă și evaluare de specialitate, urmate de reintroducerea secvențială a medicației după stabilizarea clinică și biologică.

Evaluarea clinică trebuie completată de analiza medicației concomitente și a comorbidităților. Reevaluarea pacientului se efectuează la *48–72 de ore*, iar reluarea terapiei antituberculoase se realizează gradual, conform recomandărilor OMS și protocoalelor în vigoare.^(44,45,116)

Pentru documentarea și raportarea reacțiilor adverse asociate medicamentelor antituberculoase, se completează *fișa de farmacovigilență* pentru fiecare pacient, care se transmite către Agenția Națională a Medicamentelor și a Dispozitivelor Medicale din România (ANMDMR); formularul poate fi descărcat de pe site-ul instituției.⁽¹¹⁶⁾

Principalele reacții adverse asociate tratamentului antituberculos în TB-DS, precum și recomandările privind managementul acestora, sunt prezentate în Anexa nr. 26 a prezentului ghid.

8.3. Grupuri populaționale cu risc crescut de reacții adverse

Anumite grupuri populaționale prezintă un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse:

- persoane vârstnice, la care hepatotoxicitatea poate fi favorizată de modificările metabolice legate de vârstă, reducerea activității enzimatică și/sau prezența insuficienței renale;
- pacienți cu antecedente personale sau familiale de atopie, reacții de hipersensibilitate sau infecție HIV, la care reacțiile cutanate și alte manifestări de hipersensibilitate sunt mai frecvente;
- pacienți cu hepatită virală, la care riscul de hepatotoxicitate este semnificativ crescut;
- consumatori de alcool sau droguri, la care este crescut atât riscul de reacții adverse, cât și cel de întrerupere a tratamentului;
- pacienți cu boli autoimune, care prezintă un risc mai mare de reacții adverse neurologice și nefrotoxice;
- persoane cu afectare renală și/sau hepatică cronică, la care poate fi necesară ajustarea dozelor, modificarea ritmului de administrare sau înlocuirea anumitor medicamente;
- femei gravide sau în perioada postpartum, la care se asociază un risc crescut de hepatotoxicitate și neurotoxicitate;
- pacienți cu indice de masă corporală scăzut, malnutriție, hipoalbuminemie sau anemie, la care riscul de hepatotoxicitate este mai mare;
- pacienți cu forme avansate de tuberculoză pulmonară sau extrapulmonară, la care probabilitatea apariției reacțiilor adverse este crescută.^(44,45,110,114,115)

8.4. Managementul hepatotoxicității induse de tratamentul antituberculos

Hepatotoxicitatea reprezintă una dintre cele mai frecvente și relevante reacții adverse asociate tratamentului antituberculos, constituind o cauză majoră de întrerupere sau modificare a regimurilor terapeutice; managementul acesteia trebuie realizat standardizat, în concordanță cu recomandările OMS și ale ghidurilor internaționale.^(44,45,110,114,115)

Situații care ridică suspiciunea de hepatotoxicitate.

Hepatotoxicitatea medicamentoasă trebuie suspectată în următoarele situații clinico-biologice:

- creșterea valorilor TGO/TGP $\geq 3 \times$ limita superioară a normalului (LSN) în prezența simptomelor clinice sugestive (greață, vărsături, fatigabilitate, anorexie, icter);
- creșterea valorilor TGO/TGP $\geq 5 \times$ LSN, chiar în absența manifestărilor clinice.

Aceste criterii sunt recunoscute drept *praguri de intervenție* pentru prevenirea progresiei afectării hepatice induse medicamentos.^(44,45,110,114,115)

Conduita terapeutică inițială.

În cazul confirmării sau al unei suspiciuni înalte de hepatotoxicitate se recomandă:^(44,45,110,114,115)

- *oprirea imediată a tuturor medicamentelor hepatotoxice* (izoniazidă – H, rifampicină – R, pirazinamidă – Z);
- *menținerea unui tratament antituberculos minim cu medicamente non-hepatotoxice, respectiv etambutol (E) + streptomycină*, în funcție de disponibilitate și profilul clinic al pacientului.

Scopul acestei conduite este *prevenirea agravării leziunilor hepatice*, concomitent cu asigurarea unei activități terapeutice antituberculoase de bază, până la stabilizarea biologică.^(115,117)

Reintroducerea secvențială a tratamentului antituberculos.

După normalizarea valorilor transaminazelor, reintroducerea medicamentelor hepatotoxice *se realizează treptat și monitorizat*, conform recomandărilor OMS:^(44,45,110,114,115)

- Zilele 1–3: reintroducerea rifampicinei (R);
- Zilele 4–6: adăugarea izoniazidei (H);
- Zilele 7–9: adăugarea pirazinamidei (Z), în situațiile în care utilizarea acesteia este necesară.

Pe parcursul etapelor de reintroducere se recomandă:

- monitorizare clinică și biochimică periodică a funcției hepatice;
- întreruperea imediată a ultimului medicament introdus în cazul reapariției simptomelor clinice sau a creșterii valorilor TGO/TGP.

Această abordare permite *identificarea medicamentului responsabil de reacția adversă* și adaptarea ulterioară a regimului terapeutic.^(44,45,110,114,115)

Managementul hepatotoxicității persistente sau severe

În situațiile în care hepatotoxicitatea persistă sau reapare după reintroducerea treptată a medicamentelor, cazul trebuie reevaluat clinic și paraclinic, având în vedere posibile cauze alternative (hepatită virală, consum de alcool, steatohepatită, hepatopatie metabolică, medicamente concomitente hepatotoxice).^(44,45,110,114,115)

Se recomandă: *efectuarea unui set extins de investigații hepatice* (profil hepatic complet, serologii virale, ecografie hepatică); *consult gastroenterologie/hepatologie*; *raportarea reacției adverse conform procedurilor de farmacovigilență*.^(44,45,110,114,115,117,118)

În hepatotoxicitatea severă sau cu evoluție prelungită, se recomandă utilizarea unor *regimuri terapeutice alternative*, evitând pe cât posibil medicamentele hepatotoxice majore. În astfel de situații, ghidurile internaționale sugerează menținerea unui regim terapeutic cu:^(44,45,109-111,117)

- *rifampicină (R) și izoniazidă (H)*, dacă sunt tolerate, asociate cu etambutol (E);
- *evitarea pirazinamidei (Z)*, atunci când există risc crescut de recurență a hepatotoxicității.

În cazurile în care *pirazinamida (Z)* nu poate fi utilizată pe termen lung, schema terapeutică poate fi adaptată la 2HRE/7HR, cu *prelungirea fazei de continuare până la 7 luni*, pentru a asigura eficacitatea terapeutică și prevenirea recăderilor.^(44,45,109-111,117)

Pacienții la care hepatotoxicitatea este severă, recurentă sau asociată cu insuficiență hepatică acută trebuie gestionați într-un *centru cu nivel înalt de competență*, cu monitorizare intensivă și supraveghere multidisciplinară.^(44,45,109-111,117)

8.5. Educația pacientului și măsuri de prevenire a reacțiilor adverse

În conformitate cu recomandările Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), fiecare pacient trebuie să beneficieze de *consiliere educațională structurată, adaptată nivelului individual de înțelegere*, având ca obiectiv prevenirea și recunoașterea precoce a reacțiilor adverse asociate tratamentului antituberculos.^(44,46,109-111,117,118)

Mesajele esențiale care trebuie comunicate pacientului includ:

- administrarea medicamentelor la aceeași oră, în conformitate cu schema terapeutică prescrisă;
- prezentarea de urgență la medic în cazul apariției unor semne de alarmă (icter, tulburări vizuale, febră persistentă, erupții cutanate, manifestări hemoragice);
- evitarea consumului de alcool și a altor substanțe cu potențial hepatotoxic;
- menținerea unei alimentații echilibrate și a unui status nutrițional adecvat;
- informarea medicului cu privire la toate medicamentele administrate concomitent, inclusiv suplimente alimentare și terapii alternative;
- respectarea programărilor pentru monitorizarea clinică și biologică;
- recunoașterea simptomelor sugestive pentru reacții adverse frecvente (greață persistentă, parestezii, tulburări de vedere, fatigabilitate marcată).

Educația pacientului reprezintă o componentă esențială a îngrijirii centrate pe pacient și contribuie semnificativ la reducerea riscului de întrerupere a tratamentului, la îmbunătățirea aderenței terapeutice și la creșterea siguranței clinice pe parcursul administrării terapiei antituberculoase.^(113,120,118)

CAPITOLUL 9. NOTIFICAREA ȘI CIRCUITUL INFORMAȚIONAL AL CAZURILOR TB-DS

Scop: Notificarea și circuitul informațional al cazurilor de tuberculoză drog-sensibilă (TB-DS) reprezintă o componentă esențială a sistemului de supraveghere epidemiologică și management al cazurilor din cadrul PNPSCT, asigurând identificarea, înregistrarea, raportarea și monitorizarea standardizată a acestora, precum și coordonarea măsurilor clinice, de sănătate publică și programatice la nivel local, județean și național.

Notificarea cazurilor de tuberculoză (TB), în conformitate cu recomandările OMS și ECDC, se aplică persoanelor diagnosticate cu boală TB activă, în baza definițiilor operaționale standardizate ale cazurilor utilizate în supravegherea epidemiologică.^(5,16,21)

Circuitul informațional reprezintă ansamblul activităților de înregistrare, monitorizare, validare, evaluare și raportare oficială a cazurilor de TB, realizate la nivel local, județean și național, precum și transmiterea datelor către structurile terțe relevante, în scopul asigurării unui management integrat al bolii la nivel de sănătate publică.^(21,119,120)

9.1 Termeni și definiții utilizate în înregistrarea cazurilor TB-DS

Cazul de TB DS confirmat bacteriologic - este cazul la care o probă biologică este pozitivă în microscopie (frotiu), cultură sau un test de diagnostic rapid pentru TB recomandat de OMS (cum ar fi Xpert MTB/RIF), fără dovezi de infecție cu tulpini rezistente la medicamentele antituberculoase.^(21,119,120)

Cazul TB DS diagnosticat clinic- este cazul care nu îndeplinește criteriile de confirmare bacteriologică, dar a fost diagnosticat ca TB activă de către un medic care a decis să îi ofere un tratament complet pentru TB. Această definiție include cazurile diagnosticate pe baza anomaliei radiologice sau pe baza examenelor histopatologice sugestive și cazurile extrapulmonare fără confirmare de laborator.^(21,119,120)

Cazul de TB DS este definit în funcție de localizarea bolii, istoricul terapeutic, confirmarea bacteriologică conform definițiilor ECDC și a statusului HIV:^(21,119,120)

a) Localizarea bolii:

- **Tuberculoză pulmonară (TBP)** - orice caz de TB confirmat bacteriologic sau diagnosticat clinic care implică parenchimul pulmonar sau arborele traheobronșic sau laringele. *Acestea sunt forme contagioase, importante din punct de vedere epidemiologic.*
- **Tuberculoză extrapulmonară (TBEP)** - orice caz de TB confirmat bacteriologic sau diagnosticat clinic care implică alte organe decât plămânii (de exemplu: pleura, ganglionii limfatici, abdomenul, tractul genito-urinar, pielea, articulațiile și oasele, meningele).

Cazul de TB **cu două sau mai multe localizări**, dintre care cel puțin una pulmonară, va avea ca diagnostic principal pe cel al localizării pulmonare, iar ca diagnostic secundar (diagnostice secundare) pe cel (cele) al (ale) localizărilor extrapulmonare. Cazul se va înregistra ca TB pulmonară.^(21,119,120)

Dacă nici una dintre localizări nu este pulmonară, se va considera diagnostic principal cel al localizării celei mai grave, iar celelalte localizări vor fi înscrise ca diagnostice secundare. Cazul se va înregistra ca TB extrapulmonară.

TB pulmonară non-severă: o formă de TB definită ca TB a ganglionilor limfatici intratoracici fără obstrucție a căilor respiratorii; revărsat pleural TB necomplicat; sau boala paucibacilară, non-cavitară, limitată la un lob al plămânilor și fără un model miliar.^(44,45)

TB pulmonară extinsă (sau avansată): prezența bolii cavitare bilaterale sau leziuni parenchimotoase extinse pe radiografia toracică. La copiii cu vârsta sub 15 ani, boala avansată este de obicei definită prin prezența cavităților sau a bolii bilaterale pe radiografia toracică.^(44,45)

TB extrapulmonară severă: prezența TB miliară, meningită TB, TB osteoarticulară sau TB pericardică. La copiii cu vârsta sub 15 ani, forme extrapulmonare de boală, altele decât limfadenopatia (ganglioni periferici sau masă mediastinală izolată fără compresie) sunt considerate severe.^(44,45)

TB diseminată, dacă are și localizare pulmonară, se va considera ca localizare pulmonară. Se va înscrie la diagnostic principal forma anatomo-radiologică pulmonară, iar la diagnostice secundare localizările extrapulmonare.^(44,45)

TB copilului va fi considerată cu localizare pulmonară dacă se evidențiază leziuni ale parenchimului pulmonar, ale arborelui traheo-bronșic sau ale laringelui (diagnostic principal), respectiv cu localizare extrapulmonară dacă nu sunt leziuni în aceste structuri (diagnostic principal cel al localizării unice sau cel al localizării celei mai grave).^(66,67)

Adenopatia traheo-bronșică, neînsoțită de alte determinări va fi înregistrată ca diagnostic principal, iar localizarea se va considera extrapulmonară. Dacă însă la un astfel de caz, rezultatul examenului bacteriologic din spută sau dintr-un alt produs recoltat este pozitiv, se va presupune existența fistulei traheo-bronșice, chiar dacă aceasta nu a fost evidențiată, iar cazul va fi înregistrat cu localizare pulmonară.^(44,45,66,67)

b) Istoricul terapeutic:

Cazurile de TB DS în funcție de istoricul terapeutic pot fi:^(21,119,120)

- **Caz nou (N):** este pacientul cu boală TB care nu a fost niciodată tratat pentru TB sau care a luat anterior medicamente antituberculoase în asociere pe o perioadă mai puțin de 1 lună.

La încadrarea pacientului „Caz nou” nu se ia în considerare tratamentul preventiv pentru tuberculoză.

- **Caz cu retratament:** este pacientul cu boală TB tratat în trecut mai mult de 1 lună cu mai multe medicamente antituberculoase, după cum urmează:
 - **Recidivă (R)** - pacientul care a fost evaluat vindecat sau tratament complet în urma unui tratament antituberculos și care are un nou episod de TB confirmat bacteriologic sau histopatologic.
 - **Retratament pentru eșec (E)**- pacientul care începe un retratament după ce a fost evaluat "eșec" al unui tratament anterior.
 - **Retratament pentru pierdut din supraveghere (lost to follow-up) (PS)** - (combină definițiile anterioare ale retratamentului pentru abandon și pierdut) pacientul care începe un retratament după ce a fost evaluat "pierdut din urmărire/supraveghere " la un tratament anterior și este bacteriologic pozitiv sau negativ, la care se decide reluarea tratamentului.
 - **Alt tratament anterior (AT):** pacient tratat anterior pentru TB dar fără să se cunoască stadiul evaluării anterioare.

c) *Confirmarea bacteriologică conform definițiilor ECDC:*

În conformitate cu decizia Comisiei (UE) 2018/945 din 22 iunie 2018, privind bolile transmisibile și problemele de sănătate speciale conexe care trebuie acoperite de supravegherea epidemiologică, precum și definițiile relevante ale cazurilor (text cu relevanță pentru SEE), și având în vedere Decizia nr. 1082/2013/UE a Parlamentului European și a Consiliului din 22 octombrie 2013 privind amenințările transfrontaliere grave la adresa sănătății, în vederea diagnosticării TUBERCULOZEI (Complexul M. Tuberculosis) au fost stabilite *criterii: clinice, de laborator și epidemiologice.*^(21,119,120)

Criterii clinice (caz posibil):

Orice persoană care prezintă următoarele *două criterii*:

- 1) Semne, simptome și/sau semne radiologice compatibile cu TB DS activă care afectează orice localizare
- 2) Decizia clinicianului de a trata pacientul printr-o cură completă de terapie antituberculoasă, *sau*
- 3) Cazul descoperit post mortem, prezentând modificări patologice comparabile cu TB DS activă și care ar fi necesitat tratament antituberculos, în cazul în care pacientul ar fi fost diagnosticat înainte de deces.

➤ **Criterii de laborator:**

a) *Criterii de laborator pentru un caz confirmat- cel puțin una* dintre următoarele situații:

1. Izolarea complexului *Mycobacterium tuberculosis* (excluzând *Mycobacterium bovis* – BCG) dintr-o probă clinică;
2. Depistarea de acid nucleic aparținând complexului *Mycobacterium tuberculosis* într-o probă clinică și microscopie pozitivă pentru BAAR.

b) *Criterii de laborator pentru un caz probabil-cel puțin unul* dintre următoarele trei:

1. Microscopie pozitivă pentru BAAR;
2. Depistarea de acid nucleic aparținând complexului *Mycobacterium tuberculosis* într-o probă clinică;
3. Aspect histologic (histopatologic) de granulom tuberculos, cu necroza de cazeificare.

➤ **Criterii epidemiologice** – *neaplicabile în prezent - aplicabil odată cu intrarea în funcțiune a Centrului European pentru Prevenirea și Controlul Bolilor Transmisibile (ECDC); pentru integrarea TB printre celelalte boli transmisibile cazurile de TB vor fi clasificate și din punct de vedere epidemiologic) astfel:*

A. **Caz posibil:** orice persoană care îndeplinește criteriile clinice.

B. **Caz probabil:** orice persoană care îndeplinește criteriile clinice și criteriile de laborator pentru un caz probabil.

C. **Caz confirmat:** orice persoană care îndeplinește criteriile clinice și de laborator pentru confirmare.

d) *Statusul HIV:*

- **Cazul de TB DS HIV-pozitiv** este cazul cu TB DS confirmat sau prezumtiv care este HIV-pozitiv la testarea efectuată cu ocazia diagnosticării TB sau în orice altă ocazie anterioară (statusul HIV anterior trebuie susținut de documente medicale cum ar fi cele care atestă terapia ARV).

- **Cazul de TB DS HIV-negativ** este cazul cu TB DS confirmat sau prezumtiv care este HIV negativ la testarea efectuată cu ocazia diagnosticării TB. În cazul în care la o testare ulterioară este depistat HIV pozitiv, va fi reclasificat.

9.2. Înregistrarea informațiilor privind cazurile TB-DS

Înregistrarea informațiilor referitoare la cazurile de tuberculoză drog-sensibilă constituie o etapă fundamentală în procesul de supraveghere, monitorizare și evaluare a intervențiilor programatice în cadrul PNPSCT. Respectarea riguroasă a procedurilor de înregistrare asigură acuratețea și comparabilitatea datelor, facilitând raportarea coerentă la nivel județean și național, precum și fundamentarea deciziilor de sănătate publică.⁽²¹⁾

Anunțarea

Orice caz de TB DS (confirmat bacteriologic / HP, sau la care medicul pneumolog decide începerea tratamentului antituberculos-după discutarea în colectivul medical) va fi anunțat de către medicul care a diagnosticat cazul sau care a inițiat tratamentul în 48 de ore, prin Fișa de anunțare a cazului de tuberculoză" (Anexa nr.3) dispensarului de pneumoftiziologie (DPF) pe teritoriul căruia bolnavul are adresa stabilă (locuiește în fapt, conform declarației sale), indiferent de adresa sa legală (înscrisă în documentele de identitate). DPF va verifica prin personalul propriu sau prin medicul de familie dacă pacientul locuiește în fapt la adresa înscrisă în fișa de anunțare.⁽²¹⁾

Dacă se constată că pacientul nu locuiește la adresa înscrisă în fișa de anunțare, ci în alt județ, aceasta va fi trimisă DPF pe raza căruia se află domiciliul real al pacientului. Dacă însă DPF nu obține informații certe despre domiciliul real al pacientului, aceasta va fi returnată unității care a trimis-o, cu mențiunea "Pacientul nu locuiește la adresa indicată".

Bolnavul cu TB activă *fără locuință* va fi anunțat la DPF de care aparține zona în care acesta declară că își duce existența.

Bolnavul cu TB activă care *este rezident în afara țării*, va fi anunțat *prin fișa de anunțare/informare pentru persoanele rezidente în afara teritoriului* (Anexa nr. 27), *către DSP, iar acesta la INSP-CNSCBT* (Institutul Național de Sănătate Publică- Centrul Național de Supraveghere și Control al Bolilor Transmisibile).⁽²¹⁾

Dovada completării și trimerii Fișei de anunțare a cazului către DPF pe teritoriul căruia locuiește în fapt bolnavul va trebui regăsită la foaia de observație a pacientului. Astfel, în foaia de observație se va consemna DPF și data expedierii.

Pentru a furniza DPF toate informațiile de care acesta are nevoie pentru înregistrarea și declararea cazului, ca și pentru declanșarea anchetei epidemiologice, în fișa de anunțare se vor completa toate rubricile, cât mai corect.

Declararea și înregistrarea

După depistarea/primirea fișei de anunțare a unui caz de TB-DS (chiar decedat), dacă pacientul locuiește la adresa comunicată, DPF anunță în termen de 3 zile apariția cazului , prin scrisoare medicală adresată medicului de familie al teritoriului, pentru declanșarea anchetei de contact (ancheta epidemiologică).⁽²¹⁾

Dacă bolnavul locuiește la adresa dată, va fi înregistrat în Registrul de TB al DPF și în baza de date electronică, după o prealabilă verificare în baza de date națională, pentru a se evita dubla raportare. Datele înscrise vor corespunde episodului de îmbolnăvire care este înregistrat.

În situația în care pacientul a fost externat și nu se mai prezintă la DPF care a primit anunțarea, acesta va înregistra și va declara cazul, va face investigații pentru găsirea lui și dacă nu îl va găsi într-un interval de 2 luni de la înregistrare îl va evalua “Pierdut din supraveghere”. Dacă bolnavul apare în acest interval la DPF, fie va continua tratamentul (dacă va locui în continuare la adresa la care a fost înregistrat), fie se va opera "transferul" la un alt DPF în teritoriul căruia declară că s-a mutat.⁽²¹⁾

Pentru pacienții rezidenți în altă țară, fișa de anunțare/informare pentru persoanele rezidente în afara teritoriului, se transmite către DSP, iar acesta la INSP-CNSCBT. După ce se primește confirmarea domiciliului de rezidență, se va opera transferul ± prin INSP-CNSCBT.⁽²¹⁾

În cazul *decesului unui bolnav cu TB în spital*, în termen de maxim 48 ore se completează “Fișa de anunțare a decesului” (Anexa nr. 28), care se trimite DPF. În cazul în care diagnosticul de TB este pus cu ocazia necropsiei se completează *fișa de anunțare a cazului de TB*, în vederea efectuării anchetei epidemiologice și declarării post-mortem a cazului de către DPF.⁽²¹⁾

Toate cazurile de TB (indiferent de categoria de caz) vor fi înregistrate în ordinea cronologică a apariției lor atât în Registrul TB (Anexa nr. 29), cât și în baza de date electronică TB a DPF. După înregistrare, cazul înscris în baza de date electronică TB apare concomitent atât la Unitatea Județeană (UJ) cât și în serverul din UC-PNPSCT. Imprimarele privind înregistrarea/evaluarea cazului TB fac parte din dosarul /plicul pacientului de la nivelul DPF.⁽²¹⁾

9.3. Monitorizarea cazurilor TB-DS

Monitorizarea cazurilor TB-DS, extrem de importantă atât în practica clinică, cât și în supravegherea epidemiologică, are drept scop evidențierea eficacității tratamentului administrat pentru a maximiza calitatea îngrijirii individuale a pacientului, a prevenirii apariției chimiorezistenței și în cele din urmă pentru a asigura eficacitatea acțiunilor de sănătate publică.
(21,44,45)

Monitorizarea răspunsului la tratament pentru pacienții cu TB-DS, atât în condiții de ambulator cât și de spitalizare, conform noilor recomandări OMS, constă în evaluare clinică, radiologică, biologică și bacteriologică, conform cronologiei prezentată în Tabelul nr. 9.^(21,44,45)

Tabelul nr. 9. Monitorizarea răspunsului terapeutic în TB-DS

Evaluare	inițial	la 2 luni	la sfârșitul tratamentului
Clinică: -greutatea corporală -febra/subfebră, tuse	X	urmărește creșterea în greutate, afebrilitate, dispariția tusei în primele 2 luni: în fiecare zi; după a doua lună: o dată pe lună, cu excepția cazului în care există o necesitate medicală de a vedea pacientul mai des; în TBEP este esențială pentru a evalua răspunsul la tratament deoarece, în general, monitorizarea bacteriologică este dificilă.	
Radiologică: -radiografie toracică ± CT torace	X	X	X

Bacteriologică: -Xpert MTB/RIF	X		
-frotiu și cultură de spută*/ alt produs (TBEP)	X	X	X
		de preferat lunar pentru TBP	
-ABG	X	trebuie repetată pentru pacienții care nu se ameliorează clinic și radiologic și rămân cu frotiu de spută și cultură pozitive sau se repositivizează după conversie.	
Biologică: -funcția hepatică, renală -hemoleucogramă	X	la 2 săptămâni de la instituirea tratamentului și în orice moment al tratamentului în cazul de reacții adverse; lunar pentru pacienții care au avut testele inițial modificate.	

*Deși a fost luat în considerare rolul noilor teste bacteriologice, monitorizarea tratamentului va continua doar cu ajutorul instrumentelor disponibile (adică microscopia și cultura sputei pe mediu solid), în ciuda limitărilor acestora.

Notă: În cazul regimurilor terapeutice care includ fluorochinolone (în special moxifloxacină), se poate lua în considerare monitorizarea electrocardiografică (EKG), în funcție de factorii de risc individuali, având în vedere riscul de prelungire a intervalului QTc.

Monitorizarea cazurilor TB-DS cu risc de eșec terapeutic

OMS apreciază că următoarele *categorii de pacienții ar trebui să fie considerați cu risc de eșec terapeutic și monitorizați cu atenție*.^(44,45)

- orice pacient care nu răspunde clinic la terapie după câteva săptămâni;
- pacienții care au avut cel puțin 3 luni de aderență totală la un regim de tratament eficient cu medicamente de calitate, dar prezintă dovezi de boală activă: clinică, radiologică sau bacteriologică (cultură sau ABG).

Pașii de urmat, recomandați de OMS, într-o astfel de situație, sunt:^(44,45)

- **Verificarea aderenței la tratament** sub directă observare, pentru a confirma că pacientul a aderat pe deplin la tratament;
- **Evaluare pentru comorbidități nedetectate:**
 - *comorbidități care pot imita eșecul tratamentului* prin deteriorarea clinică și radiografică toracică în prezența rezultatelor bacteriologice repetate negative la frotiu și cultură → de exemplu *infecții fungice, infecții pulmonare sau o malignitate pulmonară* - care trebuie diagnosticate și tratate în mod corespunzător;
 - *comorbidități care pot scădea absorbția medicamentelor* → de exemplu, *diareea cronică* → trebuie tratate;
 - *comorbidități care pot duce la supresia imunității* → de exemplu, *infecția cu HIV* → trebuie, de asemenea, excluse.
- **Revizuirea datelor bacteriologice:**
 - *o singură cultură pozitivă* în prezența unui răspuns clinic bun poate fi cauzată de o contaminare de laborator sau de o eroare → culturile ulterioare negative ajută la demonstrarea faptului că rezultatul aparent pozitiv nu a reflectat eșecul tratamentului;
 - *frotiurile pozitive cu culturi negative* → cauzate de prezența bacililor morți și, prin urmare, nu indică neapărat eșecul tratamentului.
- **Revizuire ABG:** dacă există dovezi de rezistență dobândită la orice medicament, este probabil un eșec al tratamentului → poate fi necesar începerea unui nou regim TB-DR;

- **Revizuire radiografie toracică**→ dacă compararea imagisticii la momentul inițial și la momentul actual *nu arată nicio îmbunătățire sau prezintă deteriorare a imaginii radiologice* →poate indica eșecul tratamentului TB.
- **Revizuire regim terapeutic:** în raport cu istoricul medical, contactele și toate rezultatele ABG→ dacă *apare orice rezistență* care nu a fost prezentă sau evidentă anterior→ pacienții trebuie tratați cu un nou regim terapeutic ca TB-DR;
- **Luată în considerare malabsorpția**→ absorbția medicamentelor este redusă la pacienții grav bolnavi internați în secția de terapie intensivă cu afecțiuni precum TB sistemului nervos central sau sindromul de detresă respiratorie acută → în astfel de cazuri, trebuie luat în considerare *tratamentul antituberculos injectabil* până când situația se ameliorează și se poate folosi o sondă nazogastrică.

9.4. Evaluarea cazurilor TB-DS

Organizația Mondială a Sănătății, în noiembrie 2020, a convocat o consultare online a experților și a lansat în anul 2021 definiții noi ale rezultatelor tratamentului TB, care sunt aceleași atât pentru TB-DS cât și pentru TB-DR.^(121,122)

Principiile care au ghidat actualizarea definițiilor au fost:

- aplicabilitate la regimuri de tratament de durată diferită;
- o diminuare a diviziunii tradiționale între faza intensivă și faza de continuare a tratamentului;
- identificarea criteriilor adecvate pentru conversia (sau reversiunea) bacteriologică în legătură cu definițiile „eșec al tratamentului”, „vindecat” și „tratament complet” care se bazează pe cunoștințe din microbiologie;
- luarea în considerare a utilizării diagnosticilor adecvate pentru monitorizarea tratamentului;
- stabilirea unor parametri clari pentru definirea eșecului tratamentului, bazați pe dovezi sigure de non-răspuns sau alte motive care duc la decizia de a schimba sau opri tratamentul;
- urmărirea monitorizării clinice, programatice practice și implementarea fezabilă;
- o nouă definiție opțională, „succesul susținut al tratamentului”, a fost, de asemenea, propusă pentru utilizare numai în cercetarea operațională. Urmărirea post-tratament poate fi utilă, atunci când sau dacă este fezabilă (de exemplu, pentru pacienții care suferă de sechele post-tratament).

Evaluarea cazurilor TB-DS se va face la obținerea rezultatelor pentru încheierea tratamentului, în acord cu noile definiții OMS,^(45,46) pentru rezultatele tratamentului TB (atât pentru TB-DS cât și pentru TB-DR), prezentate în Tabelul nr.10.

Tabelul nr.10. Evaluarea cazurilor TB-DS

Categorie	Descriere
Vindecat (V)	Un pacient cu TBP confirmată bacteriologic la începutul tratamentului, care a finalizat tratamentul conform recomandărilor politicii naționale, cu dovezi de răspuns bacteriologic și fără dovezi de eșec.
Tratament complet (Tc)	Un pacient care a finalizat tratamentul conform recomandărilor politicii naționale, al cărui rezultat nu corespunde definiției de vindecare sau eșec al tratamentului.

Eșec (E)	Un pacient al cărui regim de tratament trebuia întrerupt sau schimbat definitiv cu un nou regim sau strategie de tratament. Motivele schimbării regimului terapeutic includ: • nici un răspuns clinic și/sau nici un răspuns bacteriologic; • reacții adverse la medicamente; sau • dovezi de rezistență suplimentară la medicamentele din regimul terapeutic administrat.
Decedat (D)	Un pacient care a murit din orice motiv înainte de începerea tratamentului sau în timpul tratamentului
Pierdut din supraveghere (PS)	Un pacient care nu a început tratamentul sau al cărui tratament a fost întrerupt timp de 2 luni consecutive sau mai mult. (include definițiile anterioare pentru abandon și pierdut)
Neevaluat (NV)	Un pacient căruia nu i-a fost atribuit niciun rezultat al tratamentului; include cazurile „transferate” la o altă unitate de tratament și cele al căror rezultat al tratamentului este necunoscut; cu toate acestea, îi exclude pe cei pierduți pentru urmărire.
Succesul tratamentului (ST)	Suma de pacienți vindecați și cu tratament complet
Succes susținut al tratamentului (utilizare numai în cercetarea operațională)	Un pacient evaluat la 6 luni (pentru TB-DS și TB-DR) și la 12 luni (doar pentru TB-DR) după un succes terapeutic pentru TB, care este în viață și fără tuberculoză.

“Răspunsul bacteriologic” se referă la conversia bacteriologică fără reversie.^(44,45)

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

9.5. Indicatori de rezultat privind managementul cazurilor TB-DS

Indicatorii de rezultat privind managementul cazurilor TB-DS sunt în acord cu indicatorii cheie ai Strategiei Naționale TB 2022-2030 privind tuberculoza⁽¹⁶⁾ și sunt prezentați în Tabelul nr.11.

Tabelul nr.11. Indicatori de rezultat privind managementul cazurilor TB-DS

INDICATORI DE REZULTAT	Bază	Ținte		
	2018	2022	2025	2030
Număr cazuri de TB notificate anual (pacientul înregistrat o singură dată pe an, prima notificare)	12.199	9.760	6.100	2.500
Acoperirea cu antibiogramă în totalul cazurilor de TB confirmate bacteriologic	58%	60%	90%	100%
Proporția pacienților diagnosticați cu TB care au tratament inițiat	98,9%	99%	99%	100%
Rata de succes a tratamentului în rândul pacienților cu TB sensibilă (cazuri noi pulmonare confirmate, fără RR, evaluate la 12 luni)	84.75%	88%	90%	95%
Proporția persoanelor identificate/eligibile pentru terapie preventivă/ITBL – cu tratament inițiat	NA	NA	65%	100%

CAPITOLUL 10. MANAGEMENTUL SĂNĂTĂȚII MINTALE ÎN TUBERCULOZĂ

Scop. Integrarea evaluării și managementului tulburărilor de sănătate mintală și ale consumului de substanțe în îngrijirea pacienților cu tuberculoză, în vederea îmbunătățirii aderenței la tratament, reducerii riscului de abandon terapeutic și optimizării rezultatelor clinice.

Integrarea serviciilor de sănătate mintală în îngrijirea pacienților cu tuberculoză reprezintă o recomandare prioritară formulată în Strategia End TB și în cadrul OMS pentru colaborarea în domeniul tuberculozei și comorbidităților ^(7,86,101,102,123).

Justificare și importanță programatică

Tulburările de sănătate mintală și consumul de substanțe sunt frecvent asociate cu tuberculoza și pot influența negativ prezentarea la diagnostic, aderența la tratament, riscul de abandon terapeutic și evoluția către eșec terapeutic sau TB-DR. ⁽¹²³⁻¹²⁵⁾

Cele mai frecvente tulburări întâlnite la pacienții cu TB includ *depresia, tulburările anxioase, psihozele, tulburările legate de consumul de alcool și droguri, precum și comportamentele suicidare*. ^(124,125)

Stigma, izolarea socială, durata tratamentului, efectele adverse și impactul socio-economic al bolii pot amplifica suferința psihologică și riscul de comorbiditate psihiatrică. ^(124,125) Pacienții cu TB-DR constituie un grup cu risc crescut pentru tulburări de sănătate mintală, având în vedere durata prelungită a tratamentului și profilul de toxicitate al medicamentelor utilizate. ⁽¹²³⁻¹²⁵⁾

Principii ale integrării serviciilor de sănătate mintală în îngrijirea TB

Integrarea serviciilor de sănătate mintală în îngrijirea pacienților cu TB presupune două direcții principale: ^(123,126)

- a) *identificarea comorbidităților psihiatrice și a tulburărilor legate de consumul de substanțe*, prin evaluare clinică și, atunci când este necesar, prin instrumente standardizate de screening;
- b) *managementul necesităților identificate*, realizat prin:
 - trimitere către servicii specializate de sănătate mintală sau adicții, sau
 - redistribuirea atribuțiilor către personal instruit din asistența primară, în contexte cu resurse limitate.

Screening și identificare timpurie

OMS recomandă ca toți *pacienții cu TB să fie evaluați din perspectiva sănătății mintale* înainte sau la inițierea tratamentului și ulterior, pe parcursul monitorizării periodice ^(84,101,123,126):

Screeningul direcționat este prioritar la pacienții care prezintă ^(124,125,127):

- simptome afective sau anxioase, retragere socială,
- consum problematic de alcool sau substanțe,
- idei sau comportamente suicidare,
- aderență scăzută sau antecedente de abandon al tratamentului.

Instrumentele standardizate recomandate pentru *screeningul sănătății mintale* sunt prezentate în Anexa nr. 30 la prezentul ghid.

Impactul asupra evoluției clinice și aderenței la tratament

Tulburările de sănătate mintală netratate pot reduce capacitatea pacientului de a înțelege și urma regimul terapeutic, pot crește riscul de pierdere din monitorizare, reduce toleranța percepută la efectele adverse și favoriza abandonul terapeutic și apariția TB-DR. ^(124,125,127). Diagnosticul de TB poate, la rândul său, exacerba tulburările psihice preexistente. ^(124,125).

Management clinic și programatic

Managementul comorbidităților de sănătate mintală la pacienții cu TB include: ^(84,86,101,102)

- consiliere psihologică de suport,
- colaborare interdisciplinară TB–psihiatrie–asistență socială,
- intervenții pentru reducerea consumului de alcool și droguri,
- integrarea intervențiilor psiho-sociale în planul terapeutic,
- monitorizarea riscului suicidar,
- adaptarea modelelor de administrare a tratamentului (DOT/vDOT),
- intervenții comunitare orientate către pacienții vulnerabili.

Cazurile complexe necesită management în cadrul unei echipe multidisciplinare.

Lacune și provocări

În numeroase contexte, accesul la servicii specializate de sănătate mintală este limitat, iar decalajul de tratament pentru tulburările psihice severe poate depăși 90% . În aceste situații, OMS recomandă: ^(84,86,101,102)

- instruirea personalului din serviciile TB pentru screening de bază,
- integrarea graduală a serviciilor de sănătate mintală în îngrijirea TB,
- dezvoltarea de parteneriate cu servicii comunitare și organizații neguvernamentale.

Prevenirea, depistarea precoce, monitorizarea și tratamentul tulburărilor de sănătate mintală și ale consumului de substanțe reprezintă componente esențiale ale îngrijirii centrate pe pacient și contribuie direct la creșterea aderenței, reducerea abandonului terapeutic și îmbunătățirea rezultatelor clinice în tuberculoză. ^(84,86,101,102,123-127)

CAPITOLUL 11. INTERVENȚII PENTRU SCHIMBAREA COMPORTAMENTELOR

Scop: Promovarea intervențiilor comportamentale bazate pe dovezi pentru îmbunătățirea aderenței la tratament, reducerea riscurilor asociate bolii și susținerea adoptării unor comportamente favorabile sănătății la persoanele cu tuberculoză.

Ministerul Sănătății, prin UATM-PNPSCT, în colaborare cu Societatea Română de Pneumologie (SRP) – Secțiunea Tuberculoză – și cu structurile de sănătate publică (DSP județene și INSP), coordonează activitățile de informare–educare–comunicare (IEC), elaborate pe baza experienței programului național. Eficiența acestor activități crește prin implicarea partenerilor instituționali, organizațiilor neguvernamentale, foștilor pacienți, reprezentanților comunității și altor actori locali, în vederea promovării comportamentelor favorabile sănătății.^(16,21)

La nivel județean, responsabilitatea implementării activităților IEC revine coordonatorilor tehnici județeni ai PNPSCT, în colaborare cu Compartimentele de Promovare a Sănătății din cadrul direcțiilor de sănătate publică.^(16,21)

Materialele IEC trebuie să fie adaptate cerințelor actuale ale programului și sunt puse la dispoziție prin platformele SRP, MS și UATM-PNPSCT din cadrul INPM. Acestea pot include *comunicate de presă, ghiduri educaționale, pliante, broșuri, postere și alte instrumente de comunicare*.^(16,21)

Ziua mondială de luptă împotriva TB

În fiecare an, la data de 24 martie, este marcată Ziua Mondială de Luptă Împotriva TB, în acord cu tematica stabilită de Organizația Mondială a Sănătății (OMS).⁽¹²⁸⁾ Cu acest prilej, *la nivel central* este organizată cel puțin o conferință de presă, coordonată de UATM-PNPSCT, iar *la nivel județean* sunt derulate conferințe similare de către coordonatorii județeni ai PNPSCT. Aceste evenimente au ca obiectiv prezentarea situației epidemiologice curente și mobilizarea sprijinului comunitar pentru prevenirea și controlul TB.^(16,21)

În funcție de resursele disponibile, pot fi desfășurate și *activități suplimentare*, precum campanii educaționale, distribuirea de materiale informative, acțiuni comunitare și alte inițiative de conștientizare publică.^(16,21)

SRP-Secțiunea Tuberculoza, în parteneriat cu UATM-PNPSCT, organizează manifestări științifice și activități educaționale menite să promoveze tehnicile moderne de diagnostic și tratament, precum și să consolideze măsurile de prevenire și control al tuberculozei.^(16,21)

Intervenția prin mass-media

Mass-media are un rol strategic în sensibilizarea populației și a factorilor de decizie privind prevenirea și controlul tuberculozei (TB). Comunicarea publică prin intermediul canalelor media contribuie la diseminarea mesajelor educaționale, la reducerea stigmatizării și discriminării, precum și la stimularea solidarității și sprijinului comunitar, cu impact favorabil asupra aderenței la tratament și accesului la servicii de sănătate.^(128,129)

În acest context, intervențiile prin mass-media urmăresc: ⁽¹²⁹⁻¹³¹⁾.

- diseminarea mesajelor educaționale privind depistarea precoce și tratamentul corect al TB;
- reducerea stigmei și combaterea atitudinilor discriminatorii;
- promovarea solidarității și coeziunii comunitare;

- adresarea specifică a grupurilor vulnerabile și a comunităților cu risc crescut.

Prin intermediul mass-media pot fi difuzate articole, interviuri, materiale educaționale, campanii audio-vizuale și emisiuni radio-TV, destinate atât populației generale, cât și categoriilor vulnerabile, contribuind astfel la consolidarea măsurilor de prevenire și control al TB. ⁽¹²⁹⁻¹³¹⁾.

Rolul rețelei medicale în educația pentru sănătate și consilierea pacienților

Educația pentru sănătate și consilierea privind tuberculoza (TB) și tratamentul acesteia trebuie oferite tuturor pacienților, constituind elemente esențiale pentru creșterea nivelului de cunoaștere, sprijinirea deciziilor informate și consolidarea aderenței terapeutice. ^(21,131).

Consilierea reprezintă un *proces de comunicare bidirecțională* între pacient și furnizorul de servicii medicale, bazat pe relație terapeutică, confidențialitate și respectarea principiilor etice. Obiectivul principal al consilierii este *creșterea motivației pacientului și susținerea finalizării tratamentului* în concordanță cu profilul bolii. ^(21,131).

O comunicare eficientă presupune: ⁽¹²⁹⁻⁻¹³¹⁾

- utilizarea unui limbaj clar, simplu și accesibil;
- implicarea activă a pacientului și, după caz, a familiei;
- explicarea repetată a regimului terapeutic și verificarea înțelegerii mesajelor;
- asigurarea *coerenței și continuității* mesajelor pe parcursul spitalizării și al monitorizării în ambulatoriu.

Personalul medical din rețeaua PNPSCT, medicii de familie, asistenții medicali și asistenții medicali comunitari trebuie să aloce timp pentru a oferi informații adaptate nivelului de înțelegere al pacientului și pentru a promova un dialog activ, centrat pe nevoile acestuia. ⁽²¹⁾

Psihologul are un rol esențial în evaluarea factorilor asociați non-aderenței, în identificarea riscurilor comportamentale și în furnizarea intervențiilor de suport psihologic, contribuind la diminuarea riscului de întrerupere a tratamentului. ^(21,129-132).

Abilitățile de comunicare eficiente a furnizorilor de servicii medicale sunt absolut necesare pentru a putea oferi educație pentru sănătate și consilierea pacienților cu TB.

Ideile principale pentru discuția cu pacienții cu TB la diferite momente ale tratamentului și în situații particulare sunt prezentate în Anexa nr.31 la prezentul Ghid. ⁽²¹⁾

Consiliere pentru asigurarea aderenței la tratament a pacienților cu TB

Aderența la tratament reprezintă comportamentul prin care pacientul respectă în mod consecvent recomandările terapeutice, administrând toate medicamentele prescrise, în dozele și pe durata stabilită de echipa medicală. Aderența are o importanță majoră, întrucât tuberculoza este, în marea majoritate a cazurilor, o boală curabilă, cu condiția ca tratamentul să fie urmat corect și complet. ⁽¹³⁰⁻¹³³⁾.

Non-aderența desemnează refuzul, abandonul sau incapacitatea pacientului de a respecta schema terapeutică. Acest comportament constituie una dintre cele mai importante provocări în controlul TB, fiind asociat cu un potențial impact clinic și epidemiologic sever. În cazul pacienților non-aderenți pot surveni următoarele consecințe: prelungirea evoluției bolii sau agravarea tabloului clinic; menținerea și extinderea transmiterii infecției în comunitate; apariția și diseminarea formelor drog-rezistente de TB; creșterea riscului de eșec terapeutic și mortalitate. ⁽¹³⁰⁻¹³³⁾.

Intervenții în situațiile de non-aderență. În momentul identificării întreruperii tratamentului, se impune declanșarea rapidă a unui *plan de urmărire centrat pe pacient*, care poate include: ^(101,102).

- contactarea pacientului și, după caz, vizită la domiciliu (cu acordul acestuia);
 - analiza circumstanțelor și a factorilor determinanți ai non-aderenței (sociali, psihologici, economici, medicali);
 - explorarea preocupărilor, temerilor sau barierelor percepute de pacient;
 - reinstruirea și reexplicarea importanței continuării și finalizării tratamentului;
 - consiliere personalizată și intervenții de suport adaptate contextului pacientului;
 - implicarea familiei sau a îngrijitorilor, atunci când acest lucru este oportun și acceptat
- Intervențiile trebuie desfășurate într-un cadru *empatic, non-stigmatizant* și orientat spre colaborare, evitând abordările punitive sau moralizatoare.

Dimensiunea partajată a responsabilității terapeutice. Aderența la tratament reprezintă o responsabilitate partajată între pacient, familie și furnizorii de servicii medicale. Decizia pacientului de a continua tratamentul depinde, într-o măsură semnificativă, de calitatea suportului oferit de personalul medical, de accesibilitatea serviciilor și de modul în care sunt abordate dificultățile întâmpinate pe parcursul terapiei.

Educația pentru sănătate și consilierea continuă constituie elemente centrale ale acestei relații terapeutice, facilitând: ^(101,102)

- creșterea nivelului de înțelegere asupra bolii și tratamentului;
- consolidarea motivației și a responsabilității terapeutice;
- prevenirea abandonului și creșterea șanselor de succes terapeutic;

Prin urmare, consilierea orientată spre susținerea aderenței trebuie integrată *ca intervenție standardizată și sistematică* în cadrul managementului pacientului cu TB, fiind parte intrinsecă a modelului de îngrijire centrat pe pacient.

Intervenția serviciilor de asistență socială în diminuarea non-aderenței la tratament

Serviciile de asistență socială reprezintă un *pilon esențial în abordarea complexă a non-aderenței* la tratamentul tuberculozei, în special în rândul pacienților aflați în situații de vulnerabilitate socială. Implicarea structurilor de asistență socială din cadrul administrațiilor publice locale în activități de informare, educare și consiliere (IEC), precum și în intervenții de sprijin socio-economic, contribuie în mod direct la creșterea probabilității de continuare și finalizare a tratamentului. ⁽¹²⁹⁻¹³¹⁾

Roluri și domenii de intervenție. Asistenții sociali intervin pe baza rezultatelor anchetei sociale, având atribuții în următoarele domenii: ⁽¹²⁹⁻¹³¹⁾

- facilitarea accesului pacienților la forme de sprijin financiar și social (ajutoare sociale, indemnizații, pensii de invaliditate, beneficii pentru dizabilitate);
- orientarea și sprijinirea pacienților fără adăpost în vederea *plasării în centre sau așezăminte medico-sociale*;

- identificarea barierelor socio-economice care influențează complianța și mobilizarea resurselor comunitare adecvate.

Scopul acestor intervenții este *reducerea riscului de abandon terapeutic* și creșterea stabilității sociale a pacientului pe durata tratamentului.⁽¹²⁹⁻¹³¹⁾

Stimulente sociale și măsuri de suport. Utilizarea stimulentele sociale condiționate de participarea la tratament, precum indemnizația de hrană acordată pacienților incluși în tratament direct observat în ambulatoriu, are un impact pozitiv asupra aderenței, în special în rândul persoanelor cu resurse limitate sau cu vulnerabilitate socială crescută.⁽¹³¹⁻¹³⁸⁾

Intervențiile pot fi completate de:

- activitatea *mediatorilor sanitari*, care facilitează legătura dintre pacient, familie, comunitate și serviciile medicale;
- *sprijinul confesional* acordat de personalul clerical din unitățile sanitare, cu rol de suport emoțional și motivațional pentru pacienți aflați în situații dificile.

Valoare programatică. Integrarea serviciilor de asistență socială în managementul cazurilor de tuberculoză permite o *abordare holistică a pacientului*, adresând simultan determinanții medicali, sociali și psihologici ai aderenței terapeutice.⁽¹²⁹⁻¹³³⁾ Această colaborare intersectorială contribuie la îmbunătățirea rezultatelor tratamentului și la creșterea eficienței programelor de control al tuberculozei.

CAPITOLUL 12. INTERVENȚII DE PREVENIRE A TUBERCULOZEI

Scop: Reducerea incidenței și impactului tuberculozei prin întreruperea transmiterii *Mycobacterium tuberculosis*, prevenirea progresiei de la infecția tuberculoasă la boala activă și protejarea grupurilor cu risc crescut, în special copiii, persoanele imunodeprimăte și comunitățile vulnerabile.

Intervențiile de prevenire a tuberculozei în cadrul PNPSCT includ măsuri orientate atât spre reducerea transmiterii infecției, cât și spre diminuarea riscului de progresie de la infecția tuberculoasă la boala activă.^(7,16, 21,28,29) Aceste intervenții cuprind: depistarea surselor de infecție (descrisă în subcapitolul 3.2 – Depistarea activă a cazurilor de TB); investigarea contactilor (descrisă în subcapitolul 3.4 – Ancheta epidemiologică); vaccinarea BCG; tratamentul preventiv; măsurile de prevenire și control al transmiterii infecției TB.

În acest capitol sunt prezentate principalele strategii de prevenire a TB — vaccinarea BCG, tratamentul preventiv și măsurile de prevenire și control al transmiterii — cu accent asupra importanței lor în protecția copiilor și adolescenților.

12.1.Vaccinarea BCG

Vaccinarea BCG reprezintă o *metodă de imunizare activă*, având ca scop protecția împotriva formelor severe de tuberculoză (în special meningita și formele miliare), prin vaccinarea pe scară largă a nou-născuților.⁽¹³²⁻¹³⁶⁾ Vaccinul Bacil Calmette-Guérin, derivat din *Mycobacterium bovis*, a fost introdus pentru uz populațional în anul 1921 și rămâne, în prezent, *singurul vaccin profilactic împotriva TB utilizat la nivel global*.⁽¹³²⁻¹³⁶⁾

Deși eficacitatea sa variază în funcție de populație și tipul de manifestare clinică, *vaccinul BCG oferă protecție semnificativă împotriva formelor grave*, cu un nivel de protecție de până la 90% atunci când este administrat în perioada neonatală și cu persistență protectivă de până la 15 ani în unele populații.⁽¹³⁴⁻¹³⁶⁾ De asemenea, vaccinul a demonstrat eficacitate parțială în prevenirea leprei (cauzată de *M. leprae*) și a ulcerului Buruli (cauzat de *M.ulcerans*).⁽¹³⁴⁻¹³⁶⁾

Organizația Mondială a Sănătății recomandă administrarea *unei doze unice de BCG tuturor nou-născuților sănătoși*, în țările cu incidență înaltă a TB sau cu circulație concomitentă a altor micobacterii patogene. Dacă vaccinul BCG nu poate fi administrat la naștere, acesta trebuie administrat cât mai curând posibil după aceea.^(134,135)

Indicațiile vaccinării BCG

Vaccinarea BCG în România este recomandată la nou-născuți și se efectuează, de regulă, în maternitate, în primele zile de viață (2–7 zile), în absența contraindicațiilor, înainte de externare și fără testare tuberculinică prealabilă, cu respectarea prevederilor legale privind obținerea consimțământului informat al părinților sau reprezentanților legali.^(21,137)

Copiii nevaccinați din diverse motive sunt recuperați vaccinal conform procedurilor naționale, în colaborare cu medicul de familie și medicul specialist pneumolog sau pneumolog pediatru.

Contraindicațiile vaccinării BCG

Contraindicațiile vaccinării BCG includ atât:⁽¹³⁴⁻¹³⁷⁾

- **situații temporare:**
 - starea febrilă;
 - leziunile tegumentare eruptive;
 - nou-născuți cu greutatea la naștere sub 2.500 g;
 - status HIV neclar (nou-născuți cu mame infectate HIV → testați după 2 luni de la naștere și se vor putea vaccina BCG doar în cazul unui rezultat negativ).
- **absolute:**
 - status HIV confirmat;
 - imunodeficiențe
 - neoplazii
 - tratamente imunosupresoare (corticosteroizi, agenți alkilanți, antimetaboliți etc).

Tehnica vaccinării BCG

Tehnica vaccinării BCG este prezentată în detaliu în Anexa nr. 32 a prezentului ghid și trebuie respectată riguros, în conformitate cu indicațiile prevăzute în prospectul produsului biologic utilizat. *Nerespectarea procedurii de administrare se asociază cu un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse postvaccinale indesezirabile (RAPI).*^(21,137)

Evenimente adverse asociate vaccinării BCG

Evenimentele adverse postvaccinale asociate vaccinării BCG pot fi clasificate în evenimente adverse ușoare și evenimente adverse severe.⁽¹³⁴⁻¹³⁷⁾

Evenimente adverse ușoare:

- *reacția locală la locul injectării*, caracterizată prin apariția unei papule eritemato-indurate, sensibilă la palpare, prezentă la majoritatea copiilor vaccinați; papula apare, de regulă, la aproximativ două săptămâni după administrare (sau mai târziu), poate evolua către un ulcer superficial și se vindecă în decurs de 2–5 luni, lăsând o cicatrice discretă;
- *limfadenita regională*, localizată de obicei la nivel axilar (mai rar cervical sau supraclavicular), cu ganglioni de dimensiuni mici (< 1,5 cm), mobili și neaderenți la pielea supracentă.

Astfel de reacții pot apărea chiar și în contextul unei administrări intradermice corecte. În absența complicațiilor, nu este necesar tratament specific; opțional, se pot administra analgezice ușoare (de exemplu, paracetamol), dacă simptomatologia locală impune acest lucru.

Vaccinul BCG este utilizat pe scară largă la nivel global, fiind administrat anual la aproximativ 100 de milioane de nou-născuți, iar evenimentele adverse severe sunt raportate rar.

Evenimente adverse severe — locale:

- *abcès subcutanat la locul injectării* și formarea de cheloid;
- *leziuni cutanate la distanță* de locul vaccinării (posibil sugestive pentru diseminare BCG la gazde imunocompromise);

- *limfadenită BCG în forme severe*, caracterizată prin adenopatii aderente la piele, cu sau fără supurație (fluctuență, fistulizare, material cazeos la excizie), cel mai frecvent la nivel axilar ipsilateral, dar posibil și supraclavicular sau cervical.

Evenimente adverse severe — sistemice:

- *boala BCG diseminată*, asociată cu mortalitate crescută la sugarii infectați HIV; tabloul clinic și radiologic poate mima TBP, diagnosticul fiind confirmat prin cultură cu identificarea *Mycobacterium bovis BCG* în localizări extrapulmonare;
- sindromul inflamator de reconstituire imună (IRIS) post-BCG, observat la persoanele infectate HIV după inițierea terapiei antiretrovirale, manifestat prin abcese locale sau limfadenită regională, de regulă fără diseminare; inițierea precoce a ARV reduce semnificativ riscul de adenită BCG;
- *alte evenimente rare*: osteită, osteomielită, sarcoidoză, afecțiuni oculare (conjunctivită, coroidită, nevrită optică), eritem nodos și, extrem de rar, meningită.

Managementul evenimentelor adverse

Conduita terapeutică variază de la *monitorizare clinică* și măsuri conservative, la *drenaj sau excizie chirurgicală* în formele localizate, respectiv *tratament medicamentos antituberculos* sau abordări combinate în formele severe.⁽¹³⁴⁻¹³⁷⁾ Managementul *reacțiilor adverse postvaccinale indezirabile* (RAPI) este detaliat în Anexa nr. 33. la prezentul Ghid.

DE REȚINUT!

- Vaccinarea BCG se efectuează în maternitate între zilele 2-7 de viață conform Calendarului Național de Vaccinare disponibil pe site-ul CNSCBT (<https://insp.gov.ro/centrul-national-de-supraveghere-si-control-al-bolilor-transmisibile-cnscbt/calendarul-national-de-vaccinare/>)
- Nu orice reacție locală postvaccinală este considerată RAPI.

12.2. Tratamentul preventiv pentru tuberculoză

Tratamentul preventiv pentru TB (TPT) are ca scop prevenirea progresiei către boală activă la persoanele cu infecție tuberculoasă sau aflate în contact cu cazuri contagioase.^(28,29) Principiile, indicațiile și schemele terapeutice sunt detaliate în *Capitolul 4—Managementul infecției tuberculoase*.

12.3. Prevenirea și controlul infecției TB în unitățile de îngrijire și comunitate

În concordanță cu *Strategia End TB*, prevenirea și controlul transmiterii *Mycobacterium tuberculosis* reprezintă o prioritate esențială, în special în unitățile sanitare și mediile colective cu risc crescut.⁽⁷⁾ OMS recomandă implementarea unui *pachet integrat de măsuri* la nivel administrativ, de mediu și de protecție respiratorie.^(28,29,138,139)

a) Măsuri administrative—intervenții care vizează reducerea expunerii și, prin urmare, transmiterea *Mycobacterium tuberculosis* prin:

- identificarea și triajul rapid al persoanelor simptomatice;
- izolarea pacienților contagioși;
- inițierea promptă a tratamentului eficient;
- promovarea igienei respiratorii și a „etichetelor tusei”.

b) Măsurile de mediu→intervenții de reducere a concentrației particulelor infecțioase din aer prin:

- ventilație naturală sau mecanică;
- utilizarea sistemelor ultraviolet (UV) germicide;
- filtrarea aerului prin HEPA (aer recirculat prin filtre de aer de particule de înaltă eficiență), acolo unde este necesar.

c) Protecția respiratorie

- utilizarea echipamentului individual de protecție în context epidemiologic adecvat, conform programelor instituționale de protecție respiratorie.

Transmiterea aerogenă reprezintă principala cale de infecție, iar prevenirea expunerii persoanelor susceptibile constituie elementul central al controlului epidemiologic.^(138,139)

Aceste măsuri sunt dezvoltate în detaliu în *Ghidul Național -Controlul transmiterii tuberculozei în unitățile sanitare de pneumofiziologie și în alte instituții cu risc din România (2017)*.⁽¹⁴⁰⁾

Măsurile specifice în situații speciale

Măsurile specifice în situații speciale vizează *contextelor epidemiologice în care riscul de transmitere a tuberculozei este amplificat* de factori structurali, sociali sau de mediu, și au ca obiectiv adaptarea intervențiilor de prevenire și control la particularitățile instituționale și familiale ale acestor situații.^(28,29)

1. Instituții colective și medii congregaționale

Aceste medii (ex. penitenciare, adăposturi pentru persoane fără adăpost, centre rezidențiale, unități militare, cămine, medii ocupaționale cu aglomerare și ventilație deficitară) sunt caracterizate prin densitate populațională crescută, contact interpersonal prelungit și, frecvent, condiții de ventilare inadecvată, factori care favorizează transmiterea aerogenă a *Mycobacterium tuberculosis*. În concordanță cu recomandările OMS, managementul riscului de transmitere presupune implementarea sistematică a următoarelor măsuri:^(28,29)

- *evaluarea periodică a riscului instituțional*, cu identificarea zonelor și activităților cu probabilitate crescută de transmitere și prioritizarea intervențiilor în aceste spații;
- *aplicarea consecventă a măsurilor administrative, de mediu și de protecție respiratorie*, în cadrul unui program instituțional formalizat de prevenire și control al infecției;
- *informarea rezidenților și instruirea personalului* (inclusiv supraveghetorii) privind recunoașterea simptomelor, igiena respiratorie și conduita în cazul suspiciunii de TB;
- *promovarea etichetei tusei* și asigurarea disponibilității echipamentului individual de protecție în situațiile indicate;
- *screening sistematic pentru TB* la admitere și, ulterior, la intervale regulate pe durata șederii în instituție;
- *identificarea și trierea rapidă a persoanelor simptomatice*, cu inițierea promptă a unui tratament eficient;
- *separarea temporară și izolarea în spații bine ventilate* a cazurilor contagioase până la obținerea conversiei bacteriologice;
- *testarea contactilor eligibili* și oferirea tratamentului preventiv TB sau a tratamentului curativ, după caz;

- *integrarea serviciilor de consiliere, testare și îngrijire HIV* pentru rezidenți și personal, în funcție de contextul epidemiologic.

Implementarea acestor măsuri contribuie la reducerea riscului de focare instituționale și la întreruperea lanțului de transmitere intra-comunitară a TB.

2. Gospodăriile pacienților

Gospodăria reprezintă un mediu cu risc crescut de expunere pentru membrii familiei și alte persoane care locuiesc în proximitate prelungită cu cazul index, în special pentru copiii mici și persoanele imunodeprimăte. În acest context, măsurile de prevenire și control urmăresc limitarea transmiterii atât a TB sensibile, cât și a TB rezistente la medicamente, și includ:^(28,29)

- *inițierea promptă a tratamentului adecvat* la pacientul index, cu monitorizarea aderenței terapeutice;
- *investigarea sistematică a contactilor din gospodărie*, în special a copiilor < 5 ani, și oferirea TPT sau a tratamentului corespunzător, conform indicațiilor clinice;
- *educarea pacientului și a familiei* privind igiena respiratorie și eticheta tusei, ca măsură continuă de prevenire;
- *ventilarea corespunzătoare a spațiilor de locuit*, în special a camerei utilizate predominant de persoana contagioasă;
- *separarea temporară a somnului pacientului contagios* într-o încăpere bine ventilată și, pe cât posibil, petrecerea timpului în aer liber;
- *limitarea expunerii în spații publice și evitarea utilizării transportului public* pe durata perioadei de contagiozitate.

Aplicarea sistematică a acestor măsuri la nivelul gospodăriei contribuie la protecția contactilor apropiați și la prevenirea apariției cazurilor secundare de boală.

CAPITOLUL 13. MANAGEMENTUL ALTOR MICOBACTERIOZE

Scop: asigurarea unei abordări unitare privind identificarea etiologică, diagnosticul și opțiunile terapeutice în alte micobacterioze cu indicație de tratament.

13.1. Definiții și considerente generale privind micobacteriozele

Micobacteriozele reprezintă un grup de boli cronice, distincte de tuberculoză, produse de bacterii din genul *Mycobacterium* care nu aparțin speciilor *M. tuberculosis* (agentul etiologic al tuberculozei) sau *M. leprae* (agentul etiologic al leprei), fiind denumite micobacterii non-tuberculoase (NTM – Non-Tuberculous Mycobacteria).⁽¹⁴¹⁻¹⁴³⁾

NTM sunt organisme ubicuitare, prezente în sol, apă de suprafață și apă potabilă, produse alimentare, lapte, pe suprafața corpului și în secreții, precum și la animale domestice și sălbatice. În prezent sunt descrise peste 190 de specii.^(143,144)

Conform clasificării Runyon, bazată pe rata de creștere în cultură, NTM se împart în:⁽¹⁴⁴⁾

- micobacterii cu *creștere rapidă* (< 7 zile),
- micobacterii cu *creștere lentă* (≥ 7 zile) (94).

Clasificarea detaliată în grupele Runyon este prezentată în Anexa nr. 34 la prezentul Ghid.

13.2. Forme clinice ale bolilor determinate de micobacterioze

Bolile determinate de micobacteriile non-tuberculoase (NTM) prezintă un spectru clinic larg, influențat de specie, statusul imun al gazdei și prezența patologiei pulmonare preexistente. În practica clinică, afecțiunile NTM sunt clasificate în patru sindroame principale: boală pulmonară, limfadenită, forme cutanate și ale țesuturilor moi și boală diseminată; dintre acestea, boala pulmonară NTM reprezintă forma dominantă.^(142,145-147)

Boala pulmonară NTM (BP-NTM)

Boala pulmonară NTM constituie aproximativ 80–90% dintre cazurile clinice, fiind frecvent asociată cu bronșiectazii, BPOC, sechele post-tuberculoase sau fibroză chistică, precum și cu vârsta înaintată ori imunosupresia.^(142,145,147)

Se descriu două tipare morfo-clinice majore:^(142,145)

- *forma fibrocavitară* — caracterizată prin leziuni cavitare apicale, evoluție progresivă și risc crescut de deteriorare funcțională pulmonară;
- *forma nodular-bronșiectatică* — asociată cu bronșiectazii cilindrice și noduli centrolobulari, evoluție lentă, dar recurentă

Manifestările clinice includ tuse cronică ± spută, dispnee, hemoptizie, fatigabilitate, febră subfebrilă și scădere ponderală. Tabloul clinic poate mima tuberculoza pulmonară, necesitând diferențiere diagnostică atentă.^(142,145-147)

Limfadenita NTM

Limfadenita NTM apare în principal la copiii mici imunocompetenți, fiind de obicei unilaterală, localizată cervical sau submandibular, cu evoluție lentă și tendință la fistulizare cutanată. Tratamentul este, în majoritatea cazurilor, chirurgical, cu sau fără terapie antimicobacteriană adjuvantă.^(145,146)

Infecțiile cutanate și ale țesuturilor moi

Infecțiile cutanate și ale țesuturilor moi apar, de regulă, după:⁽¹⁴⁶⁻¹⁴⁸⁾

- traumatisme cutanate,
- proceduri medicale sau cosmetice,
- expunere la apă contaminată.

Sunt implicate predominant speciile cu creștere rapidă (*M. abscessus*, *M. fortuitum*, *M. chelonae*). Manifestările includ noduli, abcese recidivante, celulită, leziuni ulcerative sau tenosinovită cronică.⁽¹⁴⁶⁻¹⁴⁸⁾

Boala diseminată NTM

Boala diseminată survine în special la pacienți sever imunodeprimați, în principal la cei cu infecție HIV avansată ($CD4 < 50 \text{ cel/mm}^3$) sau aflați sub terapie imunosupresoare. Cel mai frecvent agent etiologic este *Mycobacterium avium complex* (MAC).^(142,145,147)

Manifestările clinice includ febră prelungită, scădere ponderală, anemie, hepatosplenomegalie și afectare ganglionară sau osteoarticulară. Prognosticul depinde de inițierea precoce a terapiei și de controlul bolii de bază.^(145,147)

13.3. Caracteristici ale micobacteriozelor în funcție de specie

Micobacteriozele non-tuberculoase (NTM) se caracterizează printr-o diversitate etiologică și clinică importantă, manifestările bolii și răspunsul la tratament variind în funcție de specie și de statusul gazdei. Cunoașterea particularităților principalelor *specii cu relevanță clinică* este esențială pentru orientarea diagnosticului, individualizarea conduitei terapeutice și aprecierea prognosticului.^(142,145,147)

Mycobacterium avium complex (MAC)

Determină majoritatea îmbolnăvirilor produse de *M. avium* și *M. intracellulare*, în special la pacienții HIV-pozitivi cu $CD4 < 50 \text{ celule/mm}^3$. La pacienții imunocompetenți, afectează predominant plămânul, în context de BPOC, bronșiectazii, sechele post-TB sau fibroză chistică.^(142,145,147)

Manifestările clinice sunt nespecifice și progresive (tuse, dispnee, febră, scădere ponderală). Imagistic se evidențiază infiltrate apicale, cavități, noduli și bronșiectazii. Formele diseminate sunt confirmate prin hemoculturi sau biopsii tisulare.^(142,145,147)

Prioritate clinică – Europa Centrală și România: ridicată la pacienți cu bronșiectazii și la persoanele vârstnice.

Mycobacterium kansasii

Specie cu patogenitate crescută, cu tablou asemănător tuberculozei. Mai frecventă la pacienți fumători, vârstnici, cu boli pulmonare cronice. La pacienții HIV cu $CD4 < 30\text{--}50 \text{ cel/mm}^3$ pot apărea forme diseminate cu afectare extrapulmonară și prognostic rezervat.^(142,145,147)

Prioritate clinică – România/Europa Centrală: medie–înaltă.

Mycobacterium xenopi

Cauză importantă de boală pulmonară NTM în Europa de Vest și Centrală; clinic și imagistic poate mima MAC. Ocazional determină infecții osteo-articulare și limfadenită; beneficiul terapeutic asupra supraviețuirii este limitat.^(142,145,147)

Prioritate clinică – România / Europa: relevantă în zone cu sisteme de apă caldă centralizată.

Mycobacterium malmoense

Întâlnită în Europa de Nord și Centrală; produce boală pulmonară asemănătoare TB și, uneori, infecții extrapulmonare (țesuturi moi, os, tenosinovită, adenită la copii).^(147,148)

Prioritate clinică – Europa: moderată.

Micobacterii cu creștere rapidă

(*M. abscessus*, *M. fortuitum*, *M. chelonae*)

Implicate mai ales la pacienți imunocompromiși, determinând: forme diseminate cu leziuni cutanate nodulo-pustuloase, osteomielită și limfadenită, boală pulmonară asociată bronșiectaziilor.⁽¹⁴⁶⁻¹⁴⁸⁾

Complexul M. abscessus (subspeciile *abscessus*, *massiliense*, *bolletii*) prezintă rezistență crescută la antibiotice și răspuns terapeutic variabil.⁽¹⁴⁶⁻¹⁴⁸⁾

Prioritate clinică – foarte înaltă (în special *M. abscessus* la pacienți cu bronșiectazii / fibroză chistică).

Specii de micobacterioze suplimentare relevante clinic

Mycobacterium marinum. Asociată expunerii la apă dulce / marină; produce leziuni cutanate granulomatoase („granulom de acvariu”), uneori cu traiect limfatic ascendent.^(146,148)

Mycobacterium ulcerans. Agentul ulcerului Buruli; leziuni cutanate necrotice progresive, endemice în zone tropicale;⁽¹⁴⁸⁾ relevanță redusă pentru Europa, dar importantă epidemiologic.

Mycobacterium haemophilum. Afectează pacienți imunodeprimați; determină limfadenită, leziuni cutanate și infecții osteo-articulare; necesită condiții speciale de cultură.^(147,148)

Mycobacterium scrofulaceum. Cauză clasică de adenită cervicală la copil.^(145,147)

Mycobacterium gordonae. De obicei contaminant de laborator; rar patogenă.^(145,147)

În Anexa nr. 35 sunt sintetizate principalele caracteristici epidemiologice, clinice și diagnostice ale speciilor de micobacterii nontuberculoase cel mai frecvent implicate în bolile determinate de NTM.^(143,149-147)

13.4. Diagnosticul bolilor determinate de micobacterioze

Diagnosticul bolilor determinate de micobacteriozele non-tuberculoase (NTM) se bazează pe integrarea *criteriilor clinice, imagistice și microbiologice*, cu interpretarea atentă a relevanței clinice a izolatelor, întrucât nu toate speciile NTM izolate sunt patogene, iar *simpla detectare a microorganismului nu echivalează cu boală activă*.^(141,142,145,149)

Aproximativ 90% dintre cazurile de boală NTM sunt pulmonare, restul reprezentând forme extrapulmonare; evaluarea trebuie realizată în corelație cu *forma clinică suspectată*.^(145,149)

Factori de risc pentru NTM:^(145,147,149,150)

- infecția HIV/SIDA cu CD4 < 50–100 cel/mm³,
- defecte imune congenitale sau dobândite ale răspunsului celular Th1,
- deficite de IFN-γ și IL-12 (anomalii ale receptorilor, modificări genetice),
- tratament cu blocați TNF-α (infliximab, adalimumab, certalizumab etc),
- terapie imunosupresoare / corticosteroizi

- boli pulmonare cronice (bronșiectazii, sechele post-TB, BPOC, fibroză chistică), pneumoconioze, neoplazii,
- vârstă înaintată și creșterea speranței de viață,
- scăderea prevalenței TB (inclusiv vaccinarea BCG),
- factori genetici de susceptibilitate pentru infecțiile cu NTM.

Principiile generale ale diagnosticului NTM

Diagnosticul presupune:^(141,142,145,149)

- existența unui tablou clinic compatibil cu boală activă,
- evidențierea unor modificări imagistice sugestive,
- confirmare microbiologică prin izolarea NTM din produse relevante,
- *excluderea altor diagnostice probabile*, în special tuberculoza și neoplaziile pulmonare.

Interpretarea rezultatelor se face *în context clinic*, pentru a evita supradiagnosticarea cazurilor de colonizare. Doar circa o treime din speciile NTM sunt patogene, astfel că *izolarea unei specii NTM nu echivalează automat cu boală activă*.^(142,145,149)

Triada de diagnostic pentru boala pulmonară NTM (BP-NTM)

Diagnosticul pozitiv al bolii pulmonare NTM (BP-NTM) se stabilește prin **asocierea concordantă** a criteriilor *clinice, imagistice și microbiologice*, redate în Tabelul nr. 12, în conformitate cu recomandările ATS/ERS/ESCMID/IDSA.^(142,149,150)

Tabelul Nr. 12 Triada de diagnostic pentru BP-NTM

CLINIC (obligatoriu ambele)	1. Simptome: tuse cronică/recurentă, spută, dispnee, febră, hemoptizie ȘI 2. Excluderea altor diagnostice
RADIOLOGIC (Rgrafie torace și/sau CT torace)	• opacități nodulare sau cavități • bronșiectazii multifocale
MICROBIOLOGIC	≥ 2 culturi pozitive pentru NTM (din 2 probe de spută separate) SAU 1 cultură pozitivă pentru NTM din lavaj bronhoalveolar (LBA) SAU 1 biopsie pulmonară cu caracteristici histopatologice (inflamație granulomatoasă) și cultură pozitivă pentru NTM

Identificarea microbiologică a NTM și relevanța clinică

Identificarea speciilor NTM se realizează în Laboratorul Național de Referință (*LNR*), utilizând metode moleculare de identificare genetică. Izolatele de micobacterii cu test antigenic MPT64 negativ, trimise către LNR pentru identificare prin metoda moleculară LPA, trebuie însoțite obligatoriu de formularul de solicitare „*Cerere pentru identificare moleculară prin metoda LPA*”, prevăzut în Anexa nr. 21 a prezentului Ghid.⁽²¹⁾

Testarea sensibilității antimicrobiene nu se efectuează de rutină, fiind indicată doar în situații selectate, în funcție de specie și context clinic.^(142,149,150)

Pentru *forme extrapulmonare*, diagnosticul se bazează pe izolarea NTM din:^(141,145,149)

- hemoculturi, aspirat medular, ganglioni limfatici,
- biopsii tisulare, lichid cefalorahidian, lichid sinovial sau alte produse sterile.

Pacienții care nu *îndeplinesc complet criteriile* trebuie *monitorizați longitudinal* până la confirmarea sau excluderea bolii.^(141,148)

Obținerea diagnosticului nu presupune automat inițierea terapiei — *indicația de tratament se stabilește prin evaluarea raportului risc–beneficiu la nivel individual*.^(141,149,150)

Cazurile confirmate clinic și microbiologic ca infecții NTM se înregistrează în baza electronică PNPSCT, cu menționarea explicită agentul izolat nu aparține *M. tuberculosis*.

13.5. Tratamentul bolilor determinate de micobacterioze

Decizia terapeutică în infecțiile cu micobacterii non-tuberculoase (NTM) trebuie fundamentată pe o evaluare individualizată a raportului risc–beneficiu, care să integreze forma clinică a bolii, severitatea afectării pulmonare, comorbiditățile și vârsta pacientului.^(142,150)

În acest context:

- *Formele fibrocavitare* necesită, de regulă, inițiere terapeutică promptă, întrucât prezența cavitaților pulmonare se asociază cu progresie accelerată a bolii, încărcătură bacteriană crescută și risc mai mare de mortalitate;
- *Formele nodular-bronșiectatice* fără comorbidități semnificative pot fi monitorizate inițial clinic și microbiologic, având în vedere potențialul impact al reacțiilor adverse ale tratamentului de lungă durată;
- *Situațiile intermediare sau cu evoluție incertă* impun reevaluare periodică multidisciplinară, cu reconsiderarea oportunității inițierii terapiei în funcție de dinamica tabloului clinic, imagistic și microbiologic.

Obținerea vindecării microbiologice poate fi dificilă la o proporție semnificativă de pacienți cu boală determinată de NTM; în acest context, obiectivele terapeutice trebuie să includă, pe lângă controlul microbiologic, ameliorarea simptomatologiei, prevenirea progresiei leziunilor structurale și îmbunătățirea calității vieții.^(142,150)

Tratamentul se realizează, de regulă, empiric și sub supraveghere directă, iar durata sa este prelungită — în mod obișnuit cel puțin 12 luni după conversia culturilor. Prolungirea terapiei peste această durată, în absența beneficiilor clinice/microbiologice, nu este recomandată.^(142,150)

Regimurile medicamentoase sunt specifice speciei implicate și pot include combinații din următoarele clase: macrolide (ex. claritromicină), rifampicine, etambutol, izoniazidă, quinolone, aminoglicozide (kanamicină, amikacină), PAS, trimetoprim/sulfametoxazol și doxiciclină.^(142,150)

Regimurile terapeutice se recomandă a fi discutate în colectivul medical de specialitate, cu consultarea CTJ, iar medicamentele pot fi recomandate gratuit exclusiv dintre cele incluse pe lista C2 – PNPSCT.⁽²¹⁾ Schemele terapeutice detaliate și dozele recomandate, în conformitate cu recomandările ATS/ERS/ESCMID/IDSA, sunt prezentate în Anexa nr. 36 și 37.^(142,150)

13.6. Monitorizarea și evaluarea tratamentului în bolile determinate de micobacterioze

Monitorizarea și evaluarea tratamentului în infecțiile cu micobacterii non-tuberculoase (NTM) au ca obiectiv evaluarea răspunsului terapeutic, identificarea precoce a reacțiilor adverse medicamentoase, asigurarea aderenței la tratament și prevenirea progresiei bolii sau a recurenței.^(142,145,150)

Având în vedere *durata prelungită a terapiei și profilul potențial toxic al unor medicamente utilizate*, supravegherea trebuie realizată *sistematic, etapizat și individualizat*, în funcție de specie, forma clinică, comorbidități și caracteristicile pacientului.^(142,145,150)

Monitorizarea integrează patru componente majore — *clinică, microbiologică, imagistică și biologică* — care contribuie complementar la aprecierea eficacității și siguranței terapiei. Frecvența evaluărilor și criteriile de interpretare trebuie corelate cu dinamica evoluției clinice și cu particularitățile fiecărui caz.^(142,145,150)

Structura și frecvența recomandată a monitorizării tratamentului sunt prezentate în Tabelul nr. 13.

Tabelul nr.13. Monitorizarea tratamentului în micobacterioze

Componenta monitorizării	Elemente evaluate	Frecvență recomandată	Implicații clinice / Conduită
Clinică	• simptome respiratorii și generale • tolerabilitate percepută • aderență terapeutică • capacitate funcțională și calitatea vieții	• la 4–8 săptămâni în primele 3–6 luni • apoi la 8–12 săptămâni	• persistența/agravarea simptomelor → reevaluare microbiologică și imagistică și reconsiderarea conduitei
Microbiologică	• examen microscopic și cultură din spută (≥ 2 probe; preferabil ≥ 1 pe mediu lichid)	• lunar în primele 6 luni • apoi la 2 luni până la conversie	• Conversie = două culturi negative consecutive • după conversie → tratament ≥ 12 luni de la prima cultură negativă • lipsa conversiei / recurență → verificarea aderenței, reconfirmarea diagnosticului, reevaluarea schemei și consult multidisciplinar
Imagistică	• radiografie toracică • HRCT în situații selecționate	• la inițiere • la 6–12 luni • mai devreme dacă apare agravare clinică	• răspuns: reducerea infiltratelor/nodulilor și a extensiei bronșiectaziilor, subțierea pereților cavităților • progresie → suspiciune de eșec terapeutic și necesitatea reevaluării complexe
Biologică (monitorizare paraclinică de siguranță)	• hemoleucogramă • transaminaze, bilirubină • funcție renală • ionogramă, glicemie (după caz)	• la inițiere • ulterior la 1–3 luni • apoi periodic, în funcție de risc și schema terapeutică	• modificări patologice → ajustarea dozelor / întrerupere temporară / schimbare medicament; reevaluare clinică și paraclinică

Monitorizarea reacțiilor adverse specifice medicamentelor

Monitorizarea reacțiilor adverse (RA) specifice medicamentelor utilizate în tratamentul infecțiilor NTM reprezintă o componentă distinctă a supravegherii terapeutice, având ca scop identificarea precoce a toxicităților dependente de substanță, doză și durată de expunere, prevenirea complicațiilor ireversibile și optimizarea balanței risc–beneficiu.^(142,145,150)

Monitorizarea RA este individualizată în funcție de schema terapeutică, comorbidități și factorii de risc ai pacientului și include evaluări clinice și paraclinice direcționate:^(142,145,150)

- *audiogramă* la inițiere și periodic în cazul tratamentului cu aminoglicozide;
- *evaluare oftalmologică* (acuitate vizuală și percepție cromatică) la pacienții aflați sub etambutol;
- *ECG și determinarea intervalului QTc* la pacienții care primesc medicamente cu potențial aritmogen sau asocieri medicamentoase cu risc crescut;
- *supraveghere clinică orientată pe hepatotoxicitate, nefrotoxicitate și neuropatii periferice*, corelată cu modificările paraclinice relevante.

Identificarea unor reacții adverse semnificative impune reevaluarea imediată a conduitei terapeutice, putând fi necesară reducerea dozelor, întreruperea temporară sau substituția medicamentului, în acord cu decizia interdisciplinară fundamentată pe criterii de siguranță.^(142,145,150)

Monitorizarea aderenței și suportul pacientului

Aderența terapeutică reprezintă un determinant major al succesului tratamentului. Se recomandă educație medicală continuă, consiliere periodică, implicarea familiei sau a rețelei de suport și, în situații selectate, administrarea tratamentului sub directă observație.^(142,145,152)

Non-aderența se asociază cu risc crescut de eșec terapeutic, recurență și progresie structurală pulmonară.⁽¹⁵²⁾

Criterii de răspuns și evaluarea finală

Evaluarea finală a răspunsului terapeutic se realizează prin integrarea următoarelor criterii:^(142,145,150-152)

- *microbiologice* — conversia și menținerea negativării culturilor;
- *clinice* — ameliorarea simptomelor și a statusului funcțional;
- *imagistice* — reducerea sau stabilizarea leziunilor;
- *funcționale* — menținerea sau îmbunătățirea funcției pulmonare.

După finalizarea tratamentului, pacienții necesită *monitorizare periodică timp de minimum 12 luni*, având în vedere riscul de *recurență sau reinfecție*.^(142,145,150-152)

13.7. Prevenția și măsurile de sănătate publică în micobacterioze

Prevenția infecțiilor determinate de micobacteriile non-tuberculoase (NTM) se bazează pe implementarea combinată a *măsurilor de reducere a expunerii* și a *măsurilor de reducere a riscului de îmbolnăvire* la persoanele cu vulnerabilitate crescută.^(147,152)

Măsurile de reducere a expunerii

Intrvențiile preventive includ *măsuri asociate mediului de îngrijire a sănătății și igienei*, precum și *măsuri casnice și personale*, detaliate în Anexa nr. 38A la prezentul Ghid.^(147,152)

Măsuri de reducere a riscului de îmbolnăvire

Profilaxia medicamentoasă nu este recomandată în mod curent pentru majoritatea infecțiilor NTM. O excepție o constituie *pacienții infectați HIV cu număr de CD4 <50 celule/mm³*, la care se poate indica *profilaxia infecției cu Mycobacterium avium complex (MAC)*, conform recomandărilor din Anexa nr. 38B, în paralel cu *menținerea sau inițierea promptă a terapiei antiretrovirale (ARV)*, care reprezintă intervenția esențială în prevenirea îmbolnăvirilor.^(147,152)

În situația *leziunilor focale* determinate de NTM, poate fi indicată *rezecția chirurgicală*, în asocieră cu evaluarea și *conduita terapeutică specifică speciei și formei clinice*. După finalizarea terapiei, se recomandă *monitorizare bacteriologică la 12 luni* și monitorizare imagistică la nevoie, având în vedere posibilitatea *recăderilor sau reinfecțiilor*.^(147,152)

13.8. Coinfecția TB – NTM: considerații clinice și de management

Coinfecția TB–NTM este relativ rară, dar reprezintă o provocare clinică emergentă, în special în contextul creșterii prevalenței bolilor pulmonare cronice și al utilizării sporite a tehnicilor microbiologice avansate.^(145,147,148)

Majoritatea cazurilor raportate sunt reprezentate de infecții NTM apărute la pacienți cu antecedente de tuberculoză vindecată, ca urmare a modificărilor structurale pulmonare reziduale (cavități, bronșiectazii, fibroze); totuși, pot exista și situații de coinfecție simultană, în special la persoane imunodeprimăte.^(145,147,148)

Considerații epidemiologice și grupe de risc

Coinfecția TB–NTM este mai frecvent întâlnită la pacienți cu:^{145,147,148)}

- antecedente de tuberculoză pulmonară cavităară sau fibrotică;
- bronșiectazii, BPOC sau alte boli pulmonare structurale;
- imunosupresie (HIV, terapii biologice, transplant);
- vârstă înaintată, malnutriție sau condiții socio-economice precare.

În aceste situații, prezența NTM în produse respiratorii nu trebuie interpretată automat ca colonizare, fiind necesară o evaluare clinică integrată.^(145,147,148)

Aspecte de diagnostic ale coinfecției TB–NTM

Diagnosticul corect al coinfecției TB–NTM reprezintă o etapă critică, deoarece manifestările clinice și radiologice pot mima recăderea TB sau eșecul terapeutic. În conformitate cu recomandările OMS și ATS-ERS-IDSA, diagnosticul bolii determinate de NTM trebuie stabilit numai pe baza concordanței criteriilor clinice, radiologice și microbiologice repetate, iar identificarea unei singure culturi pozitive nu este suficientă pentru confirmare.^(141,142,145,148)

Coinfecția sau suprainfecția NTM trebuie suspectată în special la pacienți cu.^(145,147,148)

- persistența modificărilor radiologice cavitare sau nodulare sub tratament corect administrat;
- frotiu pozitiv persistent, cu rezultate de cultură discordante;
- evoluție clinică atipică sau răspuns terapeutic suboptimal.

În aceste situații, se recomandă speciarea micobacteriilor și repetarea culturilor, precum și evaluarea interdisciplinară (pneumologie, microbiologie, boli infecțioase).^(145,147,148)

Principii de management

Regimurile terapeutice pentru TB și pentru NTM sunt fundamental diferite și nu sunt interschimbabile. În prezența unei TB confirmate, tratamentul antituberculos are prioritate, concomitent cu monitorizarea criteriilor de diagnostic pentru NTM. Inițierea tratamentului specific NTM este indicată numai în cazurile în care criteriile de boală NTM sunt îndeplinite și există corelație clinică.^(142,145,147,150)

Managementul optim presupune:^(142,145,148,150)

- abordare coordonată în echipă multidisciplinară (pneumologie, microbiologie, boli infecțioase);
- evaluarea atentă a interacțiunilor medicamentoase și a toxicității cumulative;
- integrarea suportului clinic și psiho-social pentru menținerea aderenței la tratament.

Mesaj-cheie pentru practică

Coinfecția TB–NTM trebuie avută în vedere la pacienții cu leziuni pulmonare cronice post-TB sau cu evoluție atipică sub tratamentul standard al tuberculozei; confirmarea necesită diagnostic microbiologic repetat, speciație (identificarea speciei) și corelare clinico-radiologică, înainte de inițierea terapiei specifice pentru NTM.^(142,145,148-157)

DPF DIN ROMÂNIA PE EURO-REGIUNI ȘI PE JUDEȚE 2024

DPF din România (177)							
Regiunea SUD EST (22)	Regiunea SUD (28)	Regiunea SUD VEST (24)	Regiunea BUCUREȘTI/Ilfov (10)	Regiunea VEST (22)	Regiunea NORD VEST (25)	Regiunea CENTRU (23)	Regiunea NORD EST (23)
BUZĂU (4) Buzău Rm.Sărat Nehoiu Pogoanele	ARGEȘ (5) Pitești Câmpulung Costești Curtea de Argeș Topoloveni	DOLJ (6) Craiova Calafat Bechet Filiași Băilești Segarcea	BUCUREȘTI (7) Sector 1,2,3, (4+6),5 <i>Sp.Militar Central*</i> <i>CMDTAWashington*</i>	ARAD (4) Arad Ineu Lipova Sebiș	BIHOR (5) Oradea Marghita Alejd Beiuș Salonta	ALBA (6) Alba Iulia Aiud Blaj Câmpeni Cugir Sebeș	BACĂU(5) Bacău Moinești Onești Buhuși <i>Penit.Spital</i> <i>Tg.Ocna *</i>
BRĂILA (2) Brăila Făurei	DĂMBOVIȚA (5) Târgoviște Gaești Titu Pucioasa Moreni	GORJ (4) Tg.Jiu Tg.Cărbunești Motru Novaci	ILFOV (3) Buftea Balotești <i>Penit.Spital</i> <i>Bucuresti Jilava*</i>	CARAȘ SEVERIN (5) Reșița Caransebeș Oțelul Roșu Oravița Moldova Nouă	BISTRIȚA NĂSĂUD (2) Bistrița Năsăud	BRAȘOV(3) Brașov Făgăraș Săcele	BOTOȘANI (2) Botoșani Dorohoi
CONSTANȚA (5) Constanța Cernavodă Hârșova Mangalia Medgidia	PRAHOVA (4) Ploiești Câmpina Vălenii de Munte Mizil	MEHEDINȚI (5) Drobeta Tr. Severin Orșova Strehaia Baia de Aramă Vânju Mare		HUNEDOARA (7) Deva Hunedoara Vulcan Petroșani Brad Orăștie Hațeg	CLUJ (6) Cluj Napoca Dej Turda Câmpia Turzii Gherla Huedin	COVASNA (2) Sf. Gheorghe Tg. Secuiesc	IAȘI (3) Iași Pașcani Hârlău Tg.Frumos
GALAȚI (4) Galați I Galați II Tg. Bujor Tecuci	IALOMIȚA (3) Slobozia Fetești Urziceni	OLT(6) Slatina Scornicești Corabia Caracal Drăgănești Balș		TIMIȘ (6) Timișoara Lugoj Jimbolia Sănnicolau Mare Deta Făget	MARAMUREȘ (5) Baia Mare Sighetul Marmăției Vișeu de Sus Tg. Lăpuș Borșa	HARGHITA(5) Miercurea Ciuc Od. Secuiesc Gheorghieni Cr. Secuiesc Toplița	NEAMȚ(3) Piatra Neamț Roman Tg.Neamț
TULCEA (3) Tulcea Măcin Babadag	CĂLĂRAȘI (3) Călărași Oltenița Lehliu	VÂLCEA (4) Rm.Vâlcea Horezu Dragășani Bălcești			SATU MARE (4) Satu Mare Carei Negrești Tășnad	MUREȘ (5) Tg.Mureș Târnăveni Sighișoara Reghin Luduș	SUCEAVA (4) Suceava Fălticeni Rădăuți Gura Humorului
VRANCEA (4) Focșani Adjud Panciu Vidra	GIURGIU (3) Giurgiu Bolintin Vale Mogoșești				SĂLAJ (3) Zalău Jibou Șimleu Silvaniei	SIBIU (2) Sibiu Mediaș	VASLUI (3) Vaslui Bârlad Huși
	TELEORMAN (5) Roșiori de Vede Videle Tr. Măgurele Zimnicea Alexandria						

*Unitățile care aparțin de alte ministere, dar au rol de DPF

UNITĂȚILE CU PATURI TB DIN ROMÂNIA PE EURO-REGIUNI ȘI PE JUDEȚE 2024

Unitățile cu paturi de TB din România

Regiunea SUD EST	Regiunea SUD	Regiunea SUD VEST	Regiunea BUCUREȘTI-Ilfov	Regiunea VEST	Regiunea NORD VEST	Regiunea CENTRU	Regiunea NORD EST
BUZĂU Secție PNF Sp. Jud. Buzău Secție Sp. Mun. Rm. Sărat	ARGEȘ Sp. PNF Leordeni Sp. PNF Câmpulung Sp. PNF Valea Iașului	DOLJ Secții PNF Sp. Clinic „V.Babeș” Craiova Sp. Clinic PNF Leamnia Secție PNF Sp. Mun. Calafat	BUCUREȘTI INPMN București Sp. PNF Sp. "Sf. Ștefan" Secție PNF Sp. Clinic "V. Babeș" <i>Secție Sp. Milit. Central*</i>	ARAD Secție PNF Sp. Clinic Jud. de Urg. Arad, Secție PNF Sp. Orășenesc Lipova Secție PNF Sp. Boli cr. Sebiș	BIHOR Compartimente PNF, Sp. Clinic Jud. de Urg Oradea Secție PNF Sp. Măghita Secție PNF Sp. Or. Alejd Secție TB Psihici Sp. Psihiatrie Nucet	ALBA Secție PNF Aiud Secție PNF Sp. de Boli Conice Cămpeni	BACĂU Sp. PNF Bacău <i>Penit.Spital Tg.Ocna*</i>
BRĂILA Sp. PNF Brăila: compt TB (3)	DĂMBOVIȚA Sanatoriul. Moroieni	GORJ Sp. PNF Tudor Vladimirescu Dobrița	ILFOV <i>Penit.Spital Bucuresti Jilava*</i>	CARAS SEVERIN Secție PNF Sp. Jud. de Urg. Reșița Secție PNF Sp. Mun.Caransebeș Secție PNF Sp. Orășenesc Oravița	BISTRIȚA Secție PNF Sp. Jud. Bistrița	BRĂȘOV Secție PNF Sp. Cl de Pneumofiziologie și Boli Infecțioase Brașov	BOTOȘANI Sp. PNF Botoșani
CONSTANTA Sp. Clinic PNF Constanța SIJ/Constanta -secție esteroară Agigea <i>Secție Mil. Constanța*</i>	PRAHOVA Sp. PNF Draja Secție PNF Sp. Jud. Ploiești Sp. PNF Florești	MEHEDINȚI Secții PNF, Sp. Jud. de Urg. Drobeta Turnu Severin		HUNEDOARA Sanatoriu PNF Brad Sanatoriu PNF Geoagiu Secție PNF Sp. Mun. Hunedoara Secție PNF Sp. Urg. Petroșani	CLUJ NAPOCA Sp. Clinic PNF "Leon Danielle" Cluj, cu secția ext. Săvâdisla Secție PNF Sp. Mun. Dej	COVASNA Secție PNF Sp. Jud. de Urg. Sf.Gheorghe	IAȘI Sp. Clinic PNF Iași, cu Secția exteroară "Dr. Clujet " Secție PNF Sp. Mun. Pașcani
GALAȚI Sp. PNF Galați:	IALOMIȚA -	OLT Secție PNF Scomicești, Sp.Jud de Urg. Slatina Secție PNF, Sp. Mun. Caracal		TIMIȘ Secții PNF Sp.Clinic "Dr. Victor Babeș" Timișoara Secție PNF copii, Sp.Clinic"L.Țurcanu" Timișoara Secție PNF Sp. Orășenesc Jimbolia	MARAMUREȘ Sp. PNF Baia Mare Secție PNF Sp. Orășenesc Sighetu Marmăției	HARGHITA Secție PNF, Sp. Jud. de Urg. Miercurea Ciuc	NEAMȚ Sp. PNF Biserțani
TULCEA Secție PNF Sp. Jud. Tulcea	CĂLĂRAȘI Sp. PNF Călărași Secție PNF Sp. Mun. Oltenița	VÂLCEA Sp. PNF Mihăești			SATU MARE Sp. PNF Satu Mare (cu secție PNF Satu Mare și secție PNF Bixad)	MUREȘ Secție PNF Sp.Clinic jud. Tg.Mureș Secție PNF Sp. Orășenesc Sighișoara	SUCEAVA Secție PNF Sp. Jud. Suceava Secție Sp. Mun. Fălticeni Secție PNF Sp. Mun. Rădăuți
VRANCEA Secție PNF Sp. Focșani	GIURGIU Sp. PNF Izvoru				SĂLAJ Compartiment TB în cadrul secției Pneumologie Sp.Jud. de Urg. Zalău	SIBIU Sp. PNF Sibiu	VASLUI Secție PNF Sp. Jud. Vaslui Secție PNF Sp. Mun. Bârlad
	TELEORMAN Sp. PNF Roșiori de Vede						

*Unitățile care aparțin de alte ministere, dar au rol de secții PNF

Spitalul.....

Județul.....

Către:

DISPENSATUL PNF.....

JUDEȚUL.....

FIȘA DE ANUNȚARE A CAZULUI DE TUBERCULOZĂ

Nume Prenume Cod pacient.....

CNP..... Sex M ☐ F ☐ Data nașterii (zz/ll/aaaa).....

Localitatea/Județul/Țara nașterii.....

Domiciliul real.....

Domiciliul legal.....

Asigurat Da ☐ Nu ☐ Medic de familie Adresa MF.....Data internării (zz/ll/aaaa) Categorie caz *N ☐ R ☐ E ☐ PS ☐ AT ☐ Localizare ** P ☐ E ☐

Tel..... e_mail.....

Diagnostic principal TB.....

Diagnostice secundare TB.....

Boli asociate.....

Examen histopatologic.....

Examen bacteriologic la internare: Produsul patologic.....

Data intrării produsului în laborator	Laboratorul	Nr. registru laborator	Rezultat microscopie	Rezultat cultură

Test genetic EFECTUAT: DA/NU

Tip Test/Rezultat	Identificare Genetică a Complexului M. tuberculosis		Identificare Genetică a indicatorilor de rezistență					
	NU	DA	NU	R	H	Q	Agl/ Cpm	Etm
Xpert/MTB/RIF								
Data Nr. Lab.								
Xpert/MTB/MDR								
Data Nr. Lab.								
GenoType MTBDRplus								
Data Nr. Lab.								
GenoType MTBDRsl								
Data Nr. Lab.								

Antibiograma: sensibilitate.....

Data începerii tratamentului actual (zz/ll/aaaa).....

Regim terapeutic: Standard ☐ Individualizat ☐ medicamente/doze (mg).....

Ritm de administrare:/7

Anunț post-mortem ☐ Data decesului (zz/ll/aaaa).....

Data completării..... MEDIC (semnătura și parafă).....

*N= caz nou; R= recidiva; E = retratament după eșec; PS = retratament după pierdut din supraveghere; AT=alt tratament anterior, fără să se cunască stadiul evaluării anterioare; **P= pulmonară; E = extrapulmonară.

SCRISOARE MEDICALĂ DE ANUNȚARE A CAZULUI DE TB

DISPENSARUL PNF.....

Județul.....

Către: **DI/Dna. Dr.**.....

Specialitatea.....

Adresa.....

SCRISOARE MEDICALĂ

(de anunțarea a cazului TB)

Stimate coleg(ă), vă informăm că

pacientul (nume, prenume).....

CNP.....sex M ☐ F ☐, data nașterii (zz/ll/aaaa)

Localitatea/Județul/Țara nașterii.....

Domiciliul real.....

Domiciliul legal.....

a fost diagnosticat cu: **Tuberculoză pulmonară** ☐ **extrapulmonară** ☐

bacteriologie microscopie.....**cultură**.....

În consecință vă rugăm să declanșați ancheta epidemiologică pentru acest caz de tuberculoză și să țineți legătura cu medicul pneumolog din DPF pentru a primi informații suplimentare.

Vă mulțumim,

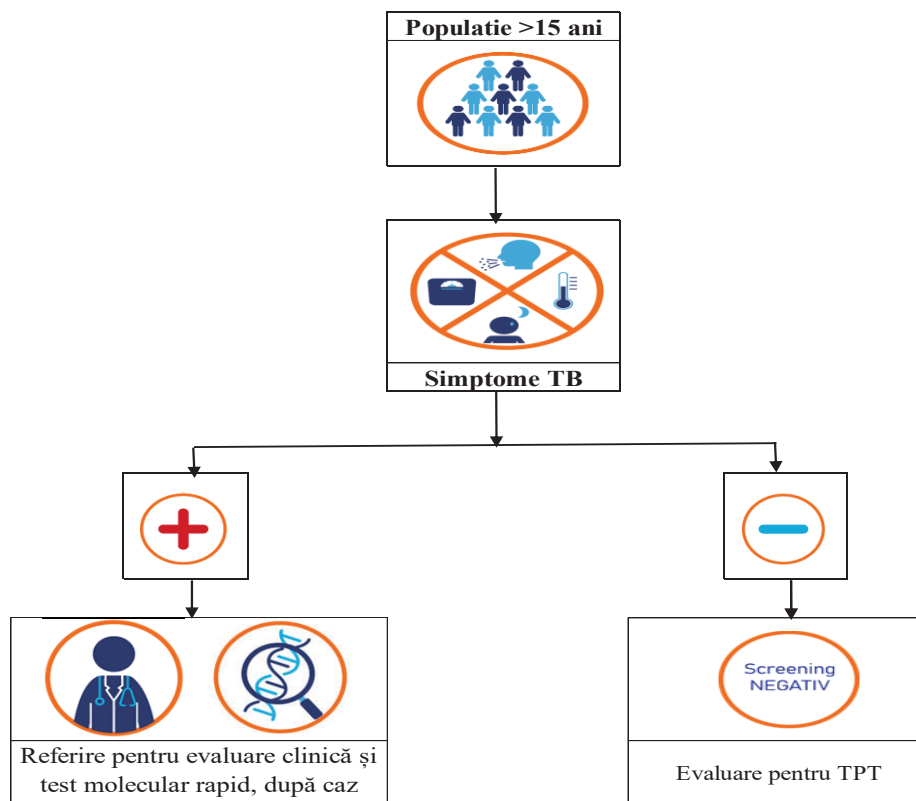
Data:

.....

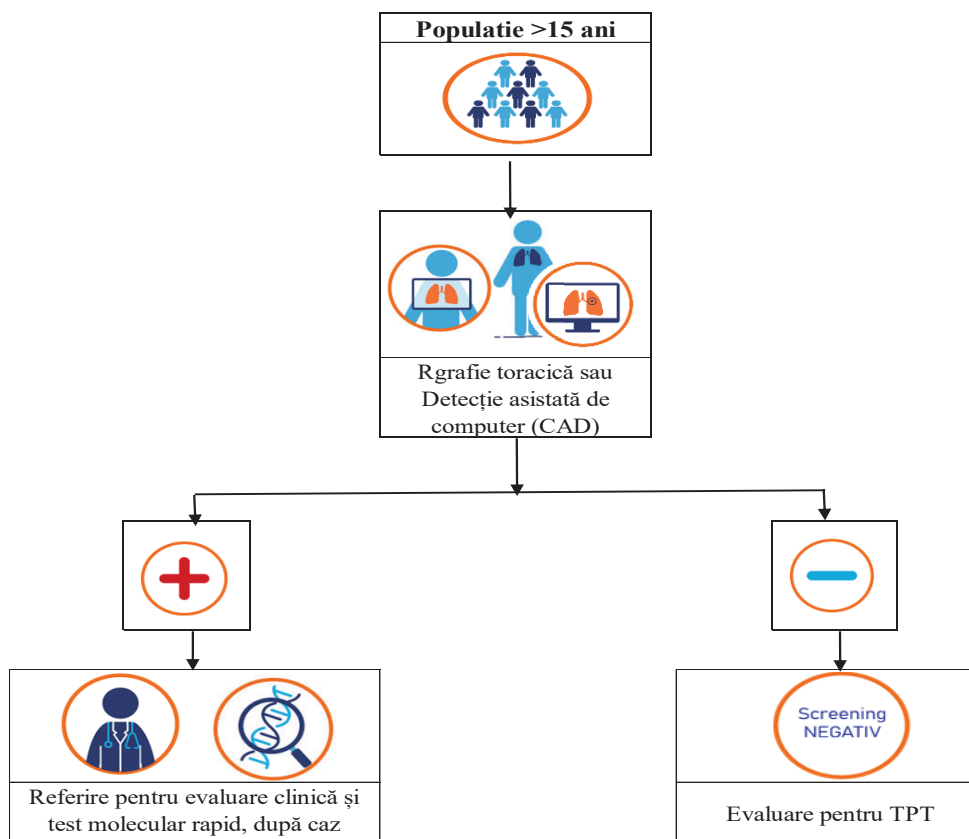
Medic pneumolog (semnătură și parafă)

.....

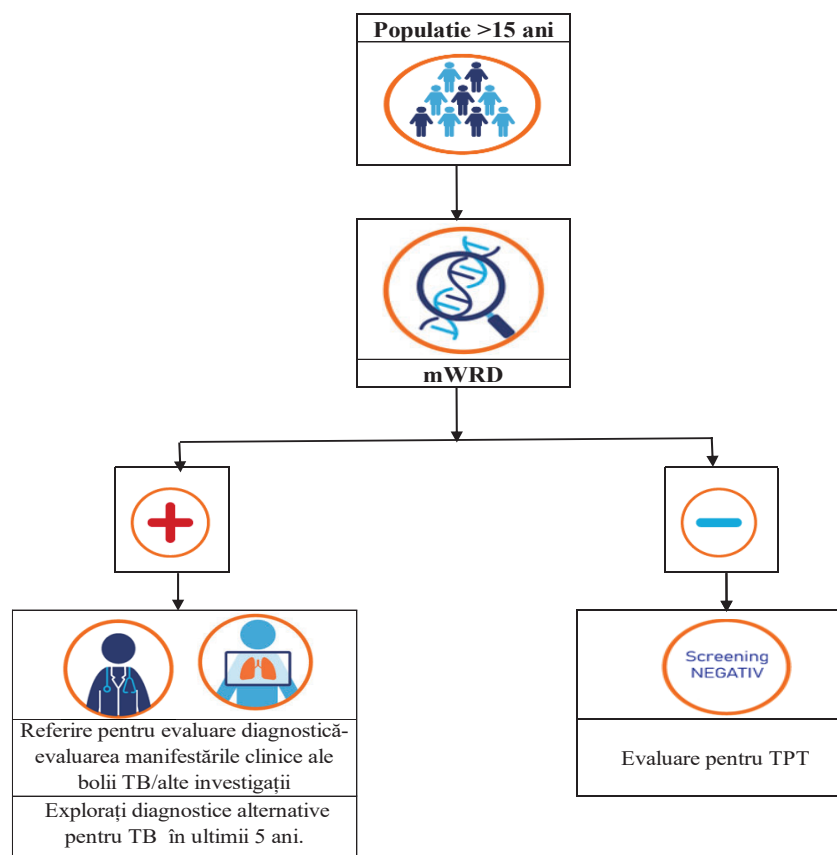
Screening cu orice simptom de tuberculoză



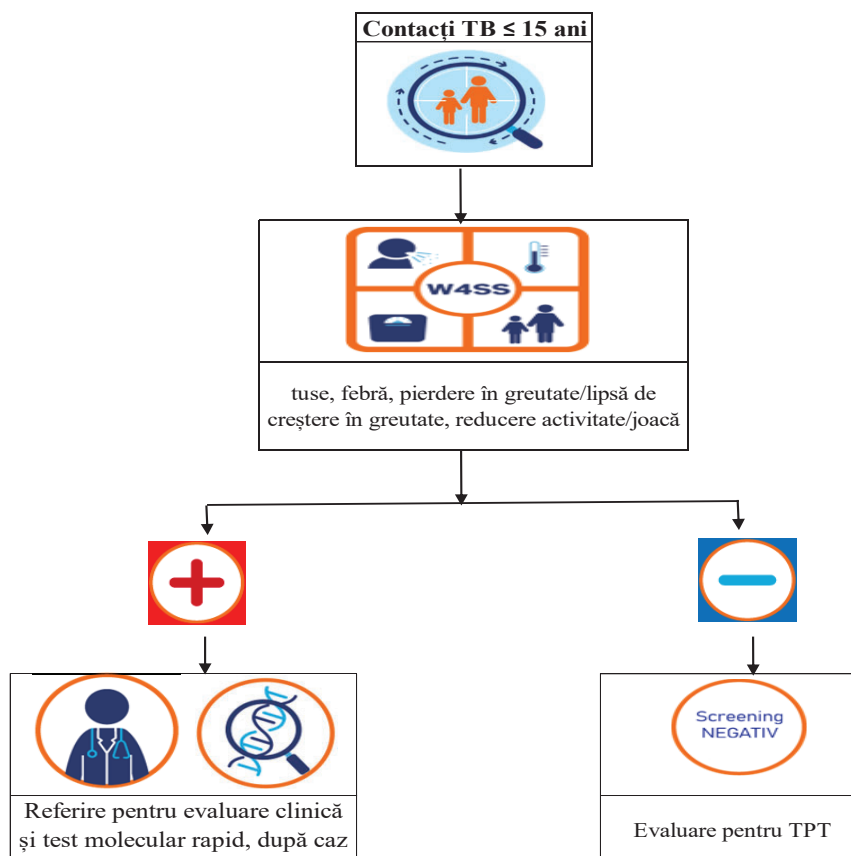
Screening cu radiografie toracică



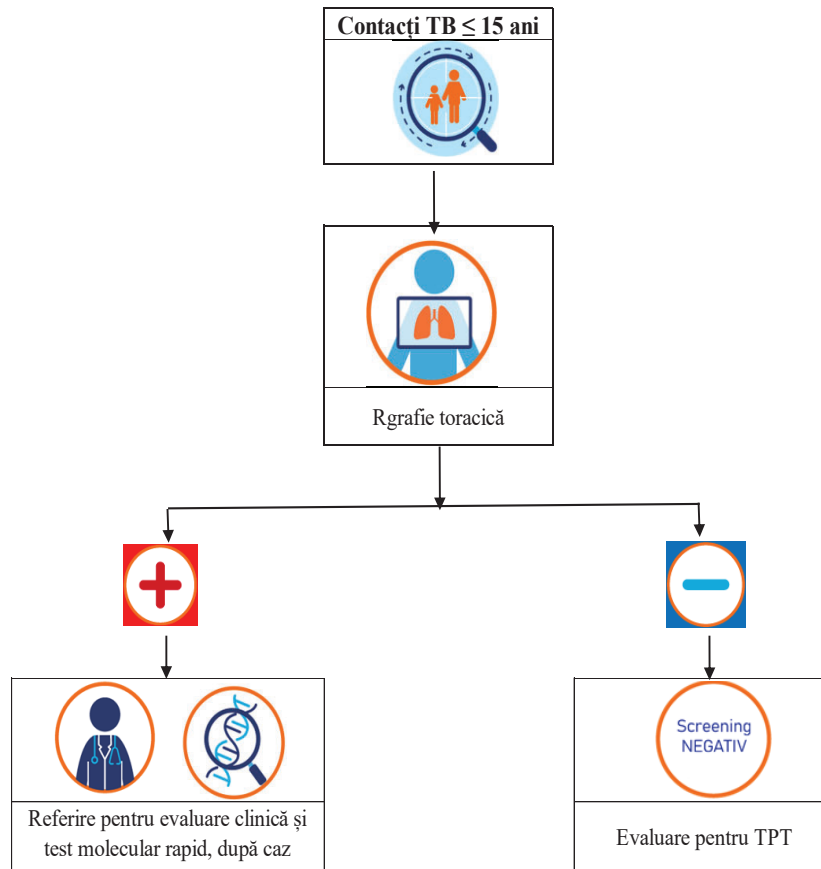
Screening cu test molecular rapid (mWRD)



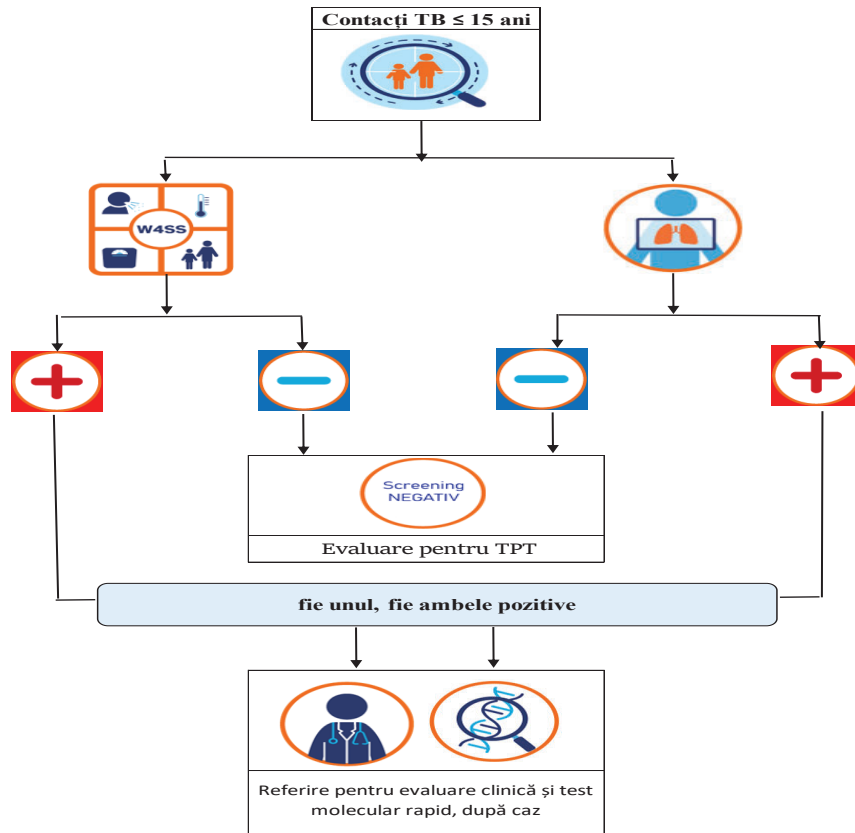
Screening cu 4 simptome (W4SS)



Screening cu radiografie toracică



Screening cu simptome și radiografie toracică



FIȘĂ PENTRU ANCHETA EPIDEMIOLOGICĂ

Data primirii fișei de anunțare _ _ / _ _ / _ _
Data anunțării medicului epidemiolog _ _ / _ _ / _ _
Data anunțării medicului de familie _ _ / _ _ / _ _
Data declansării anchetei epidemiologice _ _ / _ _ / _ _

Ancheta epidemiologică

Nume Prenume Cod pacient

CNP _ _ _ _ _ Sex _ Data nașterii _ _ / _ _ / _ _ B.I.

Locul nașterii (localitatea / județul / țara)

Cetățenia Naționalitatea

Adresa reală Telefon

Adresa legală Locul de muncă

Ocupația Locul de muncă

Categoria socială Asigurat _ _ Medic de familie

Nr. registru TB _ _ _ _ Data declarării _ _ / _ _ / _ _ Categoria caz la înregistrare _ _

Anul primei înregistrări _ _ _ _ Anul ultimei înregistrări _ _ _ _

Localizarea TB _ _ Diagnostic principal

Diagnostice secundare

Examen bacteriologic inițial: M C rezistență MDR _ _

ABG: sensibilitate

Examen histopatologic:

Condiții asociate:

Cicatrice BCG (la copii 0-15 ani): mm

Internat la spitalul județul din data _ _ / _ _ / _ _

Data începerii tratamentului: _ _ / _ _ / _ _ Ritmul _ / 7

Regimul _ _ Asocierea _ _ _ _ _

Sursa de îmbolnăvire: identificată da / nu

Numele și prenumele sursei:

Codul de pacient al sursei:

Locuința: nr. camere _ _ Nr. persoane în locuință _ _ din care copii _ _

Alte observații:

Contactații intradomiciliari:

● Adulți:	Prenume	Data nașterii	Ex. efectuat	Data	Rezultatul
Nume					

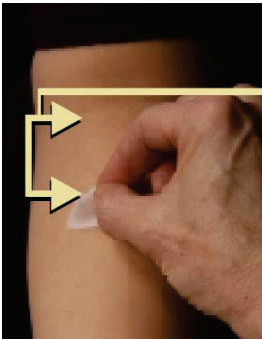
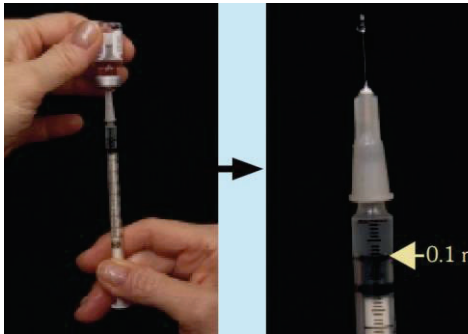
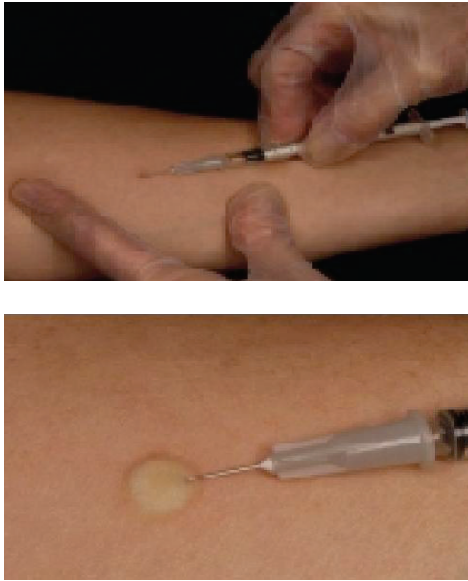
Contactații extradomiciliari:

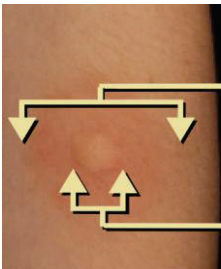
Nume	Prenume	Data nașterii	Ex. efectuat	Data	Rezultatul

Măsurile luate:

Mențiuni speciale:

Data încheierii anchetei epidemiologice:

PASUL I EFECTUAREA TESTULUI CUTANAT LA TUBERCULINĂ	
1. Localizarea și curățarea locul de injectare 	• de preferat fața anterioară (suprafața ventrală) a antebrațului stâng, la unirea 1/3 medii cu cea superioară, • se selectează zona în țesut sănătos -fără cicatrici, răni, • se curăță zona cu tamon cu alcool și se lasă să se usuce complet.
2. Pregătirea seringii 	• verificați data de expirare pe flacon și asigurați-vă că flaconul conține tuberculină (5UI la 0,1 ml) • umpleți seringă cu 0,1 ml de tuberculină • este important să eliminați aerul din seringă • seringă trebuie pregătită cchiar înainte de injectare
3. Injectarea tuberculinei 	• acul se introduce încet, cu partea teșită în sus, la un unghi de 5 - 15 grade • injectarea tuberculinei se face lent în 2-3 secunde • după injectare se realizează de obicei o papulă ischemică de 5-6 mm cu aspect de "coajă de portocală" →aceasta nu trebuie tamponată după ce s-a extras acul. <i>TCT corect este confirmat de lipsa sângerării și de obținerea papulei.</i>
4. Înregistrarea informațiilor:	Se înregistrează în fișa pacientului/registru de consultați și în formularul pentru TCT: • data și ora administrării, • locul de injectare- antebraț drept saustg, • numărul lotului de tuberculină și data expirării.

PASUL II CITIREA TESTULUI CUTANAT LA TUBERCULINĂ	
TCT trebuie citit între 48 și 72 de ore după administrare. Un pacient care nu revine în 72 de ore pentru citire test va trebui probabil să fie reprogramat pentru un alt test (după 6-8 săptămâni).	
1. inspectarea locului de injectare 	Inspectați vizual site-ul de injectare la lumină bună ←Eritemul (înroșirea pielii) nu se măsoară ←Indurație (formațiune dură, densă, ridicată)
2. Palparea indurției  Folosiți vârfurile degetelor pentru a găsi marginile de indurație.	3. Marcarea indurației  - Utilizați vârful degetului pentru a marca cele mai largi margini ale indurației pe antebraț, - Marcați cu un pix marginile indurației pe diametrul transversal al antebrațului.
3. Măsurarea indurației (nu eritemul) 	- Se măsoară diametrul transversal al indurației (nu se măsoară eritemul) și se înregistrează în milimetrii (mm), - Plasați "0" riglei în interiorul marginii punctului din stânga → citiți linia riglei în interiorul marginii punctului drept (utilizați măsurarea inferioară între două gradații pe scara mm)
5. Înregistrarea diametrului indurației în mm	- se notează mărimea diametrului indurației în mm - dacă nu există indurție se notează "0 mm" - NU înregistrați "pozitiv" sau "negativ"
6. Înregistrarea informațiilor- rezultatele testului	Se înregistrează în fișa pacientului/registru de consultații și în formularul pentru raportare TCT: - diametrul indurației în mm - data și ora citirii

FORMULAR RAPORTARE TEST CUTANAT LA TUBERCULINĂ (TCT)

Unitatea Sanitară.....DPF.....

Informații despre pacient:

Nume _____ Prenume _____

CNP _____ Data nasterii ____/____/____ Sex M ☐ F ☐

Adresa _____

Tel: _____ e_mail: _____

Nr.registru de consultații/ Fișe pacient/FOCG _____ Data ____/____/____

Vaccinare BCG Daca da, diametrul cic. BCG	Da ☐ Nu ☐ Nu stiu ☐ diametrul (mm): _____
Test TCT anterior Daca da, cand (zz/ll/aa, rezultat):	Da ☐ Nu ☐ Nu stiu ☐ ____/____/____; rezultat (mm): _____
Test QFT anterior Daca da, cand (zz/ll/aa, rezultat):	Da ☐ Nu ☐ Nu stiu ☐ ____/____/____; rezultat (UI/mL): _____
TB activa anterior Daca da, cand (anul, tip caz: N, R, E, A, Cr, MDR):	Da ☐ Nu ☐ Anul _____ tip caz TB _____
Chimioprofilaxie TB anterior Daca da, cand (anul):	Da ☐ Nu ☐ Anul _____
Contact TB (natura)	Da ☐ Nu ☐ Nu stiu ☐ Familie (gospodarie) ☐ Colectivitate (gradinita/scoala/facultate) ☐ Loc de munca ☐ Penitenciar ☐ Altele (specificati) ☐

Daca a efectuat un vaccin in ultimele 30 zile	Da ☐ Nu ☐
HIV pozitiv	Da ☐ Nu ☐
Diabet zaharat	Da ☐ Nu ☐
Alte boli/afectiuni Daca da, precizati	Da ☐ Nu ☐
Tratament cu droguri imunosupresive Daca da, precizati	Da ☐ Nu ☐ Steroizi ☐ Citotoxice ☐ Altele (specificati) ☐
Pacientul are oricare din urmatoarele semene/simptome Daca da, precizati	Da ☐ Nu ☐ Febra ☐ Transpiratii nocturne ☐ Pierdere in greutate ☐ Tuse ☐

Informații despre testul cutanat la tuberculină (TCT):

Numele persoanei care a efectuat administrarea: _____

Doza administrată: _____ Data ____/____/____ și ora ____/____ administrării

Brațul pe care s-a administrat soluția PPD: ☐ drept ☐ stâng

Producătorul soluției PPD: _____ Lot #: _____ Data de expirare : ____/____/____

Rezultate TCT:

Indurație: ____ mm ☐ pozitiv ☐ negativ Data ____/____/____ și ora ____/____ citirii testului

Comentarii și reacții adverse, dacă este cazul*: _____

Numele medicului (cititorului): _____ Semnătură și parafă: _____

**Este foarte puțin probabil să apară un efect secundar al testului. Dacă se întâmplă un astfel de eveniment, cea mai comună reacție este durere sau roșeață la locul de testare. În cazuri foarte rare, o persoană care este hipersensibilă la soluție ar putea avea reacție alergică severă în apropierea locului de injectare. Astfel de reacții rare pot include vezicule sau o rană pe piele.*

Aprobat CTJ PNPSCT

FORMULAR PENTRU SOLICITARE / RAPORTARE
QUANTIFERON –TB GOLD PLUS test (OFT-Plus)**Informatii pacient:**

Vaccinare BCG Daca da, diametrul cic. BCG	Da ☐ Nu ☐ Nu stiu ☐ diametrul (mm): _____	Daca a efectuat un vaccin in ultimele 30 zile	Da ☐ Nu ☐
Test cutanat la tuberculină anterior Daca da, cand (zz/ll/aa, rezultat):	Da ☐ Nu ☐ Nu stiu ☐ / / ; rezultat (mm): _____	HIV pozitiv	Da ☐ Nu ☐
Test QFT anterior Daca da, cand (zz/ll/aa, rezultat):	Da ☐ Nu ☐ Nu stiu ☐ / / ; rezultat (UI/mL): _____	Diabet zaharat	Da ☐ Nu ☐
TB activa anterior Daca da, cand (anul, tip caz: N, R, E, A, Cr, MDR):	Da ☐ Nu ☐ Anul _____ tip caz TB _____	Alte boli/afectiuni	Da ☐ Nu ☐
Chimioprofilaxie TB anterior Daca da, cand (anul):	Da ☐ Nu ☐ Anul _____	Daca da, precizati	
Contact TB (natura)	Da ☐ Nu ☐ Nu stiu ☐ Familie (gospodarie) ☐ Colectivitate (gradinita/scoala/facultate) ☐ Loc de munca ☐ Penitenciar ☐ Altele (specificati) ☐	Tratament cu droguri imunosupresive	Da ☐ Nu ☐ Steroizi ☐ Citotoxice ☐ Altele (specificati) ☐
		Pacientul are oricare din urmatoarele semne/simptome	Da ☐ Nu ☐ Febra ☐ Transpiratii nocturne ☐
		Daca da, precizati	Pierdere in greutate ☐ Tuse ☐

REZULTAT QUANTIFERON –TB GOLD PLUS test

/ /

Quantiferon TB Gold Plus test (QFT-TB Plus)		UM	Interval de referinta
Antigen TB1 (cantitatea de interferon gama eliberata)		UI/mL	<0.35
Antigen TB2 (cantitatea de interferon gama eliberata)		UI/mL	<0.35
Nil Control (control negativ)		UI/mL	≤ 8.0
Mitogen control (control pozitiv)		UI/mL	≥0.5
Rezultat TEST (rezultate posibile: pozitiv, negativ, indeterminat)			Negativ

Semnătura de primire rezultat.....

Comentariu:

Rezultatul pozitiv pledeaza pentru probabilitatea unei infectii cu Mycobactrium tuberculosis.

Principiul testului: coantificarea eliberării interferonului gama din limfocitele Thelper CD4⁺ și Tcitotoxice CD8⁺ după stimularea cu antigene specifice M.tuberculosis ESAT-6 și CFP-10 (AgTB1) și AgTB2):

- AgTB1 este destinat sa induca un raspuns imun de catre limfocitele Thelper CD4⁺,
 - AgTB2 tinde de a induce un raspuns imun de catre limfocitele Tcitotoxice CD8⁺—fiind asociat mai frecvent cu infectia TB activa si cu expunerea recenta la agentul patogen.
- In interpretarea rezultatelor se iau in considerare valorile obtinute pentru interferonul gamma in prezenta controlului negativ (Nil) si a controlului pozitiv (mitogen).

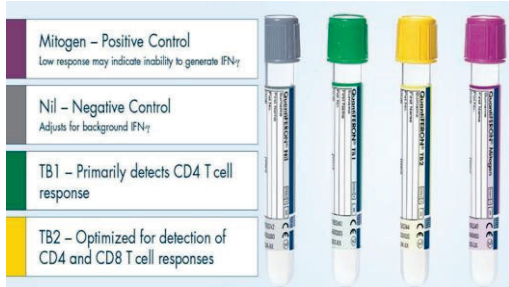
La persoanele vaccinate BCG (bacilul Calmette-Guerin) nu exista reactii incrucisate, deoarece antigenele enumerate mai sus nu sunt prezente in compozitia vaccinului.

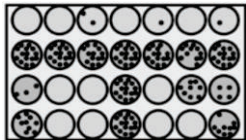
Este posibilă o reacție încrucișată cu *M. Kansasii*, *M. szulgai* și *M. marinum*.

Testul nu face diferentierea între forma activă sau latentă a infecției tuberculoase.

In cazul suspiciunii clinice de TB activa sunt necesare toate metodele de diagnostic microbiologic si de biologice moleculare.

TESTE DE ELIBERARE A INTERFERONULUI GAMMA (IGRAs) TEHNICĂ ȘI INTERPRETARE

QUANTIFERON-TB GOLD PLUS (QFT -Plus)				
CARACTERISTICI		FORMĂ DE PREZENTARE		
- este produs de QIAGEN - este a patra generație de teste QUANTIFERON - este teste de sânge “in vitro”folosește sânge integral		Kit QFT TB-Plus și tuburi de recoltare 		
TEHNICĂ				
- utilizează tehnica ELISA - se utilizează 4 tuburi specifice - în fiecare tub se extrage 1 ml de sânge integral prin puncție venoasă - incubare 16-24 ore - măsoară interferonul gamma (IFN-γ) eliberat de limfocitele circulante în sângele total în timpul incubăției (16-24 ore) cu expunere la antigene specifice m. tuberculosis - folosește peptide care simulează proteinele ESAT-6 ȘI CFP-10 pentru a stimula limfocitele din sângele integral.		 Mitogen (tub cu capac violet)= control pozitiv, care poate fi util pentru a indica starea imunitară a persoanei testate și că a avut loc o manipulare corectă a sângelui Nil (tub cu capac gri)= control negativ și se ajustează pentru nivelurile de fundal ale IFN-γ. TB 1(tub cu capac verde) = detectează inițial răspunsul IFN-γ la antigenele specifice TB -CD4 TB2 (tub cu capac galben) = optimizat pentru detectarea răspunsului IFN-γ la antigenele specifice TB CD4 și CD8		
INTERPRETARE REZULTATE				
Rezultate posibile: - Negativ - Pozitiv - Indeterminat	Interval de referinta		NEGATIV	UM
	Antigen TB1 (cantitatea de interferon gama eliberata)		<0.35	UI/mL
	Antigen TB2 (cantitatea de interferon gama eliberata)		<0.35	UI/mL
	Nil Control (control negativ)		≤ 8.0	UI/mL
	Mitogen control (control pozitiv)		≥0.5	UI/mL

T-SPOT.TB (T-Spot)	
CARACTERISTICI	FORMĂ DE PREZENTARE
- este produs de Oxford Immunotec - este teste de sânge “in vitro”folosește sânge venos periferic - necesită o etapă de normalizare în care celulele mononucleare din sângele periferic (PBMC) sunt izolate, spălate și numărate pentru a asigura reproductibilitatea testului.	Kit T-Spot 
TEHNICĂ	
- utilizează tehnica ELISPOT - incubare 4-16 ore - T-Spot utilizează 4 godeuri în care sunt plasate PBMC izolate - măsoară producția de interferon-gamma din celulele mononucleare din sângele periferic după incubare cu antigene MTB ((ESAT-6 și CFP-10)	 Godeuri: Nil -control negativ (zero) Positive -control pozitiv: conține o fitohemaglutinină Panel A- conține proteina specifică MTB (ESAT-6) Panel B- conține proteina specifică MTB (CFP-10)
INTERPRETARE REZULTATE	
Rezultatul testului este raportat ca număr de celule T producătoare de interferon gamma (adică celule care formează puncte): <i>Pozitiv</i> dacă (Panel A-nil) și/sau (Panel B-nil) ≥ 8 puncte <i>Negativ</i> dacă ambele (Panel A-nil) și/sau (Panel B-nil) ≤ 4 puncte (include valori de zero) <i>La limită/echivoc</i> dacă cel mai mare nr. de puncte din Panel A sau din Panel B este astfel încât nr. de puncte (Nil)) este de 5, 6 sau 7 puncte	

CARACTERISTICILE METODELOR DE TESTARE ITB

Caracteristică	TCT	IGRAs (QFT-Plus și T-Spot)
Tipul testului	Test <i>in vivo</i> .	Teste <i>in vitro</i> din sânge.
Cerințe de efectuare	Administrare intradermică corectă a 0,1 ml PPD în treimea anterioară a antebrațului, urmată de evaluarea indurației la 48–72 ore.	Recoltare de sânge în tuburi dedicate și transport adecvat către laborator pentru procesare în intervalul optim.
Infrastructură necesară	Nu necesită infrastructură de laborator; poate fi utilizat în comunitate, cu personal instruit pentru administrare și interpretare.	Necesită laborator specializat, echipamente adecvate și personal calificat pentru procesarea probelor și interpretarea rezultatelor.
Număr vizite / timp rezultat	Necesită două vizite; rezultatul este disponibil la 48–72 h.	Necesită o singură vizită; rezultatul este, de regulă, disponibil în aproximativ 24 de ore (în funcție de fluxul de lucru al laboratorului)
Variabilitatea rezultatelor	Variabilitate crescută, legată de tehnica de administrare și interpretare.	Variabilitate redusă; interpretare standardizată.
Performanță diagnostică	Sensibilitate și specificitate comparabile cu IGRAs în populații sănătoase, nevaccinate BCG (sau vaccinate la distanță mare în timp).	Sensibilitate și specificitate similare cu TCT în populații sănătoase, nevaccinate BCG.
Influența BCG / NTM	Nu diferențiază infecția cu MTB de expunerea la NTM sau de efectul vaccinării BCG.	Diferă infecția cu MTB de expunerea la NTM și nu este influențat de vaccinarea BCG.
Limitări comune	Nu diferențiază ITB recentă de cea veche; nu diferențiază ITB de TB activă; nu confirmă boala activă.	Nu diferențiază ITB recentă de cea veche; nu diferențiază ITB de TB activă; nu confirmă boala activă.
Costuri	Cost redus.	Costuri mai ridicate.
Situații preferențiale de utilizare	Copii <2 ani; testări seriate în colectivități de copii/adolescenți; anchete de contact; estimarea riscului anual de infecție.	Persoane cu antecedente de reacții la TCT; persoane vaccinate BCG (inclusiv în context de terapie BCG).

ALTE TESTE PENTRU DIAGNOSTIC ITB

Teste cutanate pe bază de antigene specifice M. Tuberculosis

Cy-Tb (cunoscut anterior ca testul C-Tb, Serum Institute of India) 	- conține un raport de 1:1 de două proteine recombinante ale ESAT-6 și CFP-10 a fost produs anterior de Lactobacillus lactis modificat genetic, de către Statens Serum Institute (Danemarca); - o doză (0,1 ml) de produs conține 0,05 µg de rdESAT-6 și 0,05 µg de rCFP-10; - producătorul recomandă administrarea folosind metoda Mantoux (adică intradermică) - se măsoară diametrul transversal al indurației în milimetri după 48-72 de ore de la administrare - singura contraindicație este alergia la produsele din Lactobacillus lactis
Diaskintest (Generium, Federația Rusă) 	- este o proteină recombinată produsă prin cultura modificată genetic de Escherichia coli BL21(DE3)/pCFP-ESAT, diluată cu soluție tampon fosfat izotonic steril, cu un conservant (fenol); - o doză (0,1 ml) de produs conține 0,2 µg de proteină recombinată CFP-10-ESAT-6 și excipienți – fosfat disodic dihidrat, clorură de sodiu, fosfat dihidrogen de potasiu, polisorbit 80, fenol și apă pentru preparate injectabile. - producătorul recomandă administrarea intradermică și citirea reacției la locul injectării la 48-72 de ore după injectare. - <i>contraindicații:</i> infecții acute și cronice (în perioada de exacerbare), cu excepția TB (posibilă sau prezumtivă); boli somatice și alte boli în timpul exacerbării; boli comune ale pielii; stări alergice; epilepsie; hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții din produs
C-TST (ingredientul activ din acest test (cunoscut anterior ca testul ESAT6-CFP10, Anhui Zhifei Longcom, China) 	- este o proteină recombinată de fuziune ESAT-6-CFP-10 exprimată în E. coli modificată genetic; - o doză (0,1 ml) de produs conține 5 U de proteină de fuziune recombinantă M. tuberculosis și ingrediente auxiliare – fosfat acid disodic, fosfat dihidrogen de potasiu, clorură de sodiu, fenol și polisorbit 80. - producătorul recomandă administrarea prin metoda Mantoux – intradermic pe partea interioară a antebrațului sub nivelul cotului (fosa cubitală) - citirea reacției la locul injectării la 48-72 de ore după injectare - se măsoară diametrele transversale și longitudinale atât ale eritemului, cât și ale indurației - se înregistrează diametrul mediu al eritemului sau indurației (calculat ca suma diametrelor transversale și longitudinale, împărțită la doi). - oricare este mai mare (fie eritemul, fie indurația) este selectată ca rezultat pentru interpretarea clinică - <i>contraindicații:</i> la cei cu vârsta sub 6 luni sau peste 65 de ani; pacienți cu boli infecțioase acute (de exemplu rujeolă, pertussis, gripă sau pneumonie), meningită acută cu afectare oculară, otită medie acută și boli cutanate extinse.
Alte teste de eliberare a interferonului gamma	
WANTAI TB-IGRA	- dezvoltat și este produs de Beijing Wantai Biological Pharmacy Enterprise Co Ltd, Beijing, China - este similar cu QFT-Plus

OPȚIUNI DE TRATAMENT PREVENTIVE ȘI DOZE ÎN FUNCȚIE DE VÂRSTĂ

Regim TPT	Doze în funcție de vârstă și interval de greutate					
Monoterapie zilnică 6 sau 9 luni cu Isoniazidă (6H, 9H)	Vârsta 10 ani+: 5 mg/kg/zi Vârsta <10 ani: 10 mg/kg/zi (interval 7–15 mg)					
Tratament zilnic 4 luni cu Rifampicină (4R)	Vârsta 10 ani+: 10 mg/kg/zi Vârsta <10 ani: 15 mg/kg/zi (interval 10–20 mg)					
Tratament zilnic de 3 luni cu Rifampicină plus Isoniazidă (3HR)	Isoniazidă: Vârsta 10 ani+: 5 mg/kg/zi Vârsta <10 ani: 10 mg/kg/zi (interval 7–15 mg) Rifampicină: Vârsta 10 ani+: 10 mg/kg/zi Vârsta <10 ani: 15 mg/kg/zi (interval 10–20 mg)					
Tratament săptămânal de 3 luni cu Rifapentină plus Isoniazidă în doză mare (12 doze) (3HP)	Vârsta 2–14 ani					
	<i>Forma farmaceutică</i>	10–15 kg	16–23 kg	24–30 kg	31–34 kg	> 34 kg
	Isoniazidă 100 mg*	3	5	6	7	7
	Rifapentină 150 mg	2	3	4	5	5
	Vârsta >14 ani					
	<i>Forma farmaceutică</i>	30–35 kg	36–45 kg	46–55 kg	56–70 kg	> 70 kg
	Isoniazidă 300 mg	3	3	3	3	3
	Rifapentină 150 mg	6	6	6	6	6
Tratament zilnic de 1 lună cu Rifapentină plus Isoniazidă (28 de doze) (1 HP)	Vârsta ≥13 ani (indiferent de intervalul de greutate) Isoniazidă 300 mg/zi Rifapentină 600 mg/zi					
* Este permisă utilizarea formei farmaceutice de 300 mg pentru a reduce numărul zilnic de comprimate administrate.						

REAȚII ADVERSE POSIBILE LA MEDICAMENTELE INCLUSE ÎN SCHEMA TPT

	Evenimente adverse cunoscute	Evenimente adverse rare
Izoniazida (H)	Creșterea asimptomatică a enzimelor hepatice în ser Hepatită Neuropatie periferică (parestezie, amorțeală și durere la nivelul extremităților) Erupții cutanate Somnolență și letargie	Spasme Pelagră Dureri articulare Anemie Reacții lupoide
Rifampicina (R)	Tulburări gastro-intestinale (dureri abdominale, greață, vomă) Hepatită Reacții cutanate generalizate Purpura trombocitopenică Colorarea fluidelor fiziologice	Osteomalacie Colita pseudomembranoasă Criza simpaticoadrenală Insuficiență renală acută Șoc Anemie hemolitică Simptome asemănătoare gripei
Rifapentina (P)	Tulburări gastro-intestinale (dureri abdominale, greață, vomă) Reacții de hipersensibilitate (simptome asemănătoare gripei) Hepatită Colorarea fluidelor fiziologice	Hipotensiune/leșin Scăderea nivelului de leucocite și eritrocite din sânge Scăderea apetitului Hiperbilirubinemie

TPT REALIZAT PE DEPLIN (FINALIZAT)

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
^a 90% din numărul dozelor recomandate.				

FIȘĂ ITB și TRATAMENT PREVENTIV TB (TPT)

DISPENSARUL PNF..... Județul..... FIȘĂ ITB - TRATAMENT PREVENTIV TB (TPT) Caz sursă (nume, prenume)..... Cod pacient.....nr. reg.TB.....data declarării ____/____/____ Alte situații..... Pacient (nume, prenume)..... CNP.....sex M ☐ F ☐, data nașterii ____/____/____ Domiciliul..... Greutate (Kg).....Înălțime (cm).....IMC..... Investigații inițiale: RxPA: data ____/____/____ rezultat:..... TCT: data ____/____/____ citirii testului; rezultat ____mm ☐ pozitiv ☐ negativ. QFT: data ____/____/____ rezultat ☐ pozitiv ☐ negativ Investigații laborator data ____/____/____/rezultate: Regim TPT.....doza(mg/zi).....data inițierii ____/____/____ Vit B6 adj:.....doza (mg/zi)	Monitorizare lunară: TPT încheiat data ____/____/____ : Evaluare (Tc,E,D,PS,ÎT,NV):.....
--	---

ANEXA NR. 17. STRUCTURA REȚELEI NAȚIONALE A LABORATOARELOR DE BACTERIOLOGIE TB 2024

LABORATOARE NAȚIONALE DE REFERINȚĂ BUCUREȘTI ȘI CLUJ-NAPOCA										
LRR Calarași	LRR Leordeni	LRR Constanța**	LRR București*	LRR Craiova	LRR Timișoara	LRR Cluj Napoca	LRR Brașov	LRR Iași***	LRR Bacău	
Calarași Calarași III Oltenița II	Argeș Leordeni III Câmpulung II Valea Iașului II	Constanța Constanța III (cu punct de lucru în DPF Constanța)	Inst. Marius Nasta – III/LNR (Sector 4,5,6)	Dolj Craiova III Leamna III Bechet II	Timiș Timișoara III Lugoj II Jimbolia II	Cluj Cluj-Napoca- III/LNR Dej II	Brașov Brașov III	Iași Iași III Pașcani II	Bacău Bacău III Moinești II Onești II <i>Tg. Ocna III</i>	
Giurgiu Izvoru III Giurgiu II Bolintin Vale II	Valcea Mihaești III Rm. Vâlcea II Horezu II	Brăila Brăila III	Sp. "Sf. Ștefan" III (Sector 1-3) Sp. V.Babeș III	Olt Scornicești III Slatina II Corabia II Caracal II Drăgănești Olt I	Caras-Severin Reșița III Caransebeș II	Alba Alba Iulia III Aiud II	Mureș Tg.Mureș III Târnăveni II	Botoșani Botoșani III Dorohoi II	Vrancea Focșani III	
Prahova Drajna III Ploiești II Florința II	Dâmbovița Târgoviște III	Tulcea Tulcea III Măcin II	Ifov <i>Jilava –III</i>	Mehedinți Drobeta Tr .S. III	Hunedoara Deva III Geoagiu II	Bihor Oradea III	Covasna Sfântu Gheorghe II	Neamț Bisericiani III P. Neamt II Roman II Tg Neamț I	Galați Galați III	
Ialomița Slobozia III	Teleorman Roșiori Vede III			Gorj Tg.Jiu III Runcu II Tg. Cărbunești I	Arad Arad III	Maramureș Baia Mare III Sighetul- Marmației II Vișeu de Sus II Borșa II	Harghita Miercurea Ciuc II	Suceava Suceava III Fălticeni II Rădăuți II Vatra Dornei I	Buzău Buzău III Rm.Sărat II	
						Satu Mare Satu Mare III Bixad II	Sibiu Sibiu III	Vaslui Vaslui III Bârlad II		
						Sălaj Zalău III				
						Bistrița Năsăud Bistrița III				

Notă:

* Coordonarea rețelei este realizată de LNR București;

**Până la acreditarea laboratorului Constanța conform SR EN ISO CEI 15189 apartenența județelor la LRR va fi următoarea: jud. Constanța la Călărași, jud. Brăila și jud. Tulcea la Bacău.

*** Până la acreditarea laboratorului LRR Iași conform SR EN ISO CEI 15189, laboratoarele de la Iași și Pașcani vor aparține de LRR Bacău

RECOLTAREA PRODUSELOR BIOLOGICE

Investigația bacteriologică reprezintă elementul cheie atât în diagnosticul și monitorizarea cazurilor de TB, precum și în evaluarea PNPSCT, de aceea toate etapele de la pregătirea pacientului și recoltarea produsului patologic până la citirea și interpretarea rezultatelor și transmiterea rezultatelor sunt tratate cu deosebită atenție.

Aspecte generale

Calitatea produselor patologice este esențială pentru obținerea unor rezultate de încredere. În acest sens trebuie să se țină seama de următoarele:

1. *Recoltarea și manipularea produselor patologice se fac astfel încât:*

- să se evite contaminarea cu bacterii și fungi a produsului patologic;
- să se evite diseminarea germenilor în mediul ambiant;
- să se evite infectarea personalului medical implicat.

2. *Recoltarea și manipularea produselor patologice se face sub supravegherea unui cadru medical instruit privind reducerea riscului de contaminare a produselor, care trebuie să se asigure că s-a recoltat un produs provenit din focarul lezional, de la un pacient corect identificat și în cantitate suficientă pentru prelucrare în laborator.*

3. *Respectarea NORMELOR GENERALE DE RECOLTARE și anume:*

a) În cazul persoanelor suspecte de TB, produsele se recoltează înainte de începerea tratamentului antituberculos.

- Dacă pacientul este bine instruit, el poate recolta o probă de spută în recipientul steril pe care-l primește de la dispensar, dimineața devreme.
- Cea de-a doua probă de spută se recoltează la dispensar, sub directă supraveghere a unui asistent medical bine instruit în acest sens, și într-un spațiu special destinat recoltării.
- Un recipient cu spută colectată pentru examen bacteriologic pentru TB trebuie să conțină >2 ml de prelevat clinic. Calitatea sputei recoltate trimise laboratorului pentru examinare este foarte importantă pentru depistarea BAAR. Pacienții trebuie încurajați să elimine o spută ce vine din profunzimea căilor respiratorii. Dar laboratorul trebuie să examineze chiar și speciamentele de spută ce aparent conțin doar salivă.

b) Repetarea examenului bacteriologic în zile succesive (la suspecții de TB pulmonară se pot recolta până la 4 spute, în cazul în care primele examinări au fost negative iar suspiciunea de TB se menține).

c) Caracteristicile RECIPIENTELOR pentru recoltarea sputei:

- confecționate din material plastic, incasabil, transparent - pentru a observa cantitatea și calitatea produsului patologic fără a deschide recipientul;
- cu deschidere largă (minim 35 mm diametru) - pentru evitarea contaminării pereților exteriori ai recipientului;
- capacitate de 30-50 ml pentru spută și adaptată pentru fiecare tip de produs patologic;
- cu capac cu filet care închide etanș recipientul;

- cu posibilitatea de a fi marcate cu ușurință.

Recoltarea sputei expectorate spontan, în sectorul clinic. Primul pas pentru un diagnostic fiabil este obținerea unor produse de calitate. Recoltarea sputei:

- a) Se efectuează ori de câte ori se suspectează diagnosticul de TB pulmonară;
- b) Se efectuează în spații special destinate;
- c) Se face după instruirea prealabilă a bolnavului;
- d) Se face sub supravegherea unui cadru medical (prin geam la boxa de recoltare);
- e) Se respectă măsurile de control al infecțiilor și condițiile optime de păstrare a produselor patologice: ventilație corespunzătoare (fereastră), lămpi U.V., măști, frigider pentru păstrarea probelor (până la maximum 4 zile), ușa cu geam pentru supravegherea recoltării.

Pacientul trebuie instruit cu privire la etapele recoltării sputei înaintea efectuării acesteia:

- Clătirea gurii cu apă pentru îndepărtarea resturilor alimentare și a bacteriilor contaminante;
- Efectuarea a 2 inspirații profunde urmate de reținerea respirației după fiecare dintre ele timp de câteva secunde, apoi o a treia inspirație profundă, urmată de un expir forțat. Se declanșează tusea care va ușura expectorația;
- Depunerea sputei în recipientul/flaconul care se ține sub buza inferioară.

Cadrul mediu trebuie să verifice după recoltare calitatea sputei. Sputa de bună calitate este: în cantitate de 3-5 ml, cu particule purulente; este frecvent vâscoasă și mucoidă; poate fi fluidă, dar să conțină fragmente de țesut necrozat; poate fi stratificată în culori de la alb mat la verde.

- Dacă sputa este insuficientă cantitativ, pacientul trebuie încurajat să expectoreze din nou până la obținerea rezultatului dorit (la unii pacienți este nevoie de timp mai îndelungat pentru această manevră);
- Dacă nu obțineți nici o expectorație, considerați recipientul deșeu infecțios și îndepărtați-l ca atare;
- Dacă s-a recoltat corect, asigurați-vă că recipientul este bine închis și etichetați-l clar (pe corp, nu pe capac);
- Spălați-vă mâinile cu apă și săpun;
- Dați un alt recipient pacientului și asigurați-vă că acesta a înțeles că a doua zi va recolta un nou produs imediat după trezirea de dimineață (în caz de recoltare nesupravegheată, la domiciliu);
- Arătați pacientului cum se închide etanș recipientul.
- Se recoltează 2 probe pentru fiecare examinare bacteriologică, ambele sub supraveghere medicală sau una prin autorecoltare din prima spută emisă spontan dimineața.

În cazul persoanelor care nu tușesc și nu expectorează spontan sau care înghit expectorația (de ex. femeile, copiii, pacienți cu debilități psihice) se vor aplica *tehnici speciale de provocare și recoltare a sputei*:

- a) Aerosoli expectoranți cu soluție de NaCl 5-10%;
- b) Lavajul laringo-traheal cu ser fiziologic steril;
- c) Tubajul gastric folosind sonde Nelaton sau Einhorn;
- d) Aspiratul bronșic sau lavajul bronho-alveolar prin bronhoscopie.

Trimiterea probelor la laborator se face:

- a) Împreună cu formularul de solicitare standardizat, completat la toate rubricile; un singur formular pentru toate probele, cu date de identificare identice pe recipient și pe formular.
- b) Etichetarea flacoanelor cu numele și prenumele bolnavului pe corpul recipientului, nu pe capacul acestuia.
- c) De către persoana desemnată, instruită, în cutii speciale din plastic, prevăzute cu compartimente pentru separarea și fixarea flacoanelor cu spută.
- d) Transportul probelor către laborator trebuie realizat imediat după recoltare sau, dacă nu este posibil, acestea se păstrează la frigider (2-8°C), maxim 3-4 zile (pentru a minimaliza multiplicarea florei de asociație).

FACTORII care pot influența viabilitatea micobacteriilor trebuie cunoscuți pentru a fi evitați și anume:

- a) Administrarea de antibiotice cu efect antituberculos:
Rifampicină, Streptomycină, Kanamicină, Amikacină, Ciprofloxacina, Ofloxacina, Claritromicină, Amoxicilină + Acid clavulanic, Azitromicina, Imipenem, Clofazimin, Tetraciclina, Sulfonamide, Minociclina
- b) Conservarea în formol sau recoltarea pe EDTA nu se admit în laborator astfel de probe;
- c) Contactul prelungit cu sucul gastric (peste 3-4 ore);
- d) Păstrarea probelor la căldură sau lumină;
- e) Întârzierea prelucrării produselor patologice (peste 5 zile);
- f) Congelarea prelevatelor.

Metode speciale de recoltare în caz de suspiciune de TB pulmonară

Se folosesc în cazul pacienților care nu expectorează, dar sunt suspecti de TB pulmonară activă. Pe buletinul de solicitare se menționează metoda de recoltare.

Sputa indusă

Inhalarea de aerosoli calzi salini-hipertoni (soluție de NaCl 5-10%) irită căile respiratorii și determină tuse cu expectorarea unui produs apos, cu aspect asemănător salivei, din profunzimea arborelui bronșic.

Recoltarea:

- a) se începe cu o primă ședință de aerosoli cu durata de 10 minute;
- b) dacă nu este provocată tusea, se recomandă bolnavului să facă efort de tuse voluntară în următoarele 10 minute.
- c) în caz de insucces, se reia aerosolizarea cu durata de încă 10-20 minute sau se recurge la altă procedură de recoltare.

Lavajul laringo-traheal se efectuează în spațiu destinat recoltării probelor de spută:

- a) pacientul face gargară cu xilină 1%, repetat de 2 ori;
- b) cu o seringă cu canulă curbă, sub controlul oglinzii laringiene se introduc 5-10 ml ser fiziologic steril;
- c) tusea productivă apare în cursul manevrei sau după dispariția anesteziei;

- d) se recoltează sputa, se verifică volumul și calitatea ei (aspect grunjos, tulbure);
- e) se va recolta și sputa eliminată spontan în următoarele 24 ore.

Aspiratul bronșic și lavajul bronho-alveolar

Se efectuează numai în unitățile care au instrumentarul necesar (bronhoscop) și personal cu competență în acest domeniu. Produsul patologic se recoltează direct în recipiente sterile, în timpul manevrei de lavaj prin bronhoscop;

Se va recolta și sputa eliminată spontan în următoarele 24 de ore.

Lavajul laringo-traheal (spălătura bronșică), lavajul bronho-alveolar și aspiratul bronșic au avantajul că ulterior acestora este posibil să se elimine spută de bună calitate.

Lavajul gastric/aspiratul gastric este recomandat atunci când niciuna dintre metodele menționate anterior nu este posibilă, pentru următoarele categorii de pacienți:

- a) copiii mici care nu știu să expectoreze.
- b) pacienți necooperanți sau care își înghit sputa;
- c) pacienți care nu expectorează din cauza unor afecțiuni coexistente (comă, boli neurologice);
- d) imagine radiologică sugestivă pentru TB, fără confirmare bacteriologică după examinarea unor produse patologice obținute prin alte metode de recoltare.

Sensibilitatea metodei scade cu creșterea vârstei.

Recoltarea se face dimineața la trezire, după repaus alimentar de 8-10 ore, înainte ca pacientul să mănânce. *Prelucrarea acestui tip de produs se face în primele 4 ore de la recoltare.*

Recoltarea:

- a) se aspiră conținutul stomacului dimineața la trezirea din somn (aspirat gastric) cu sonde de unică folosință adaptate la seringă (sonde Nelaton la copii sau sonde Einhorn la adulți);
- b) dacă volumul de lichid recoltat este redus, se introduc pe sondă 5-10 ml ser fiziologic la copii, respectiv 20-30 ml la adulți;
- c) se aspiră conținutul gastric cu o seringă sterilă de 50 ml;
- d) lichidul aspirat se colectează în recipient steril, cu capac filetat, cu capacitate adecvată.

Proba trebuie prelucrată cât mai curând după recoltare deoarece micobacteriile sunt distruse rapid datorită acidității gastrice. Dacă nu se poate prelucra în primele 4 ore, se ajustează pH-ul fluidului la valori neutre cu bicarbonat de sodiu sau fosfat disodic. Neutralizarea se face prin amestec în părți egale de aspirat gastric și fosfat disodic 15 % steril sau bicarbonat de sodiu 10%, steril, în prezența unui indicator de pH.

Combinarea inducerii sputei prin folosirea de aerosoli urmată în 30 de minute de lavaj/aspirat gastric crește procentul de culturi pozitive, comparativ cu utilizarea fiecăreia dintre cele două metode separat.

Recoltarea de produse biologice pentru diagnosticul tuberculozei extrapulmonare

Laboratorul poate să primească spre prelucrare pentru examen bacteriologic o varietate de produse biologice; acestea se pot împărți în 2 categorii: produse biologice din colecții închise - de obicei fără microorganisme de contaminare; produse biologice care conțin floră normală de contaminare sau produse care nu au fost recoltate aseptice.

Colecțiile închise

Fluidele (cefalorahidian, pleural, pericardic, sinovial, ascitic, sânge), precum și alte produse (puroi, măduvă osoasă), sunt recoltate de către medic, utilizând tehnici de aspirație sau proceduri chirurgicale.

În majoritatea cazurilor de TB extrapulmonară (TBEP) numărul micobacteriilor din leziuni este mic, dar însămânțarea pe medii de cultură cu calități nutritive diferite poate crește șansa izolării acestora. Se folosesc mediul solid Lowenstein - Jensen și, în funcție de dotarea laboratorului, mediul lichid Middlebrook 7H9 în sistem automat de cultivare.

Dacă produsele patologice cu consistență lichidă nu pot fi însămânțate imediat pe medii de cultură, pentru a preveni formarea flocoanelor de fibrină, la 10 ml lichid biologic se va adăuga o picătură de citrat de sodiu 20% steril sau 0,2 mg/ml heparină. Nu se va folosi EDTA, care inhibă creșterea micobacteriilor.

Transportul la laborator trebuie făcut cât mai repede. Dacă nu se poate asigura transportul imediat către laborator sau se întârzie prelucrarea, prelevatul se va păstra la frigider la 4-8⁰ C, dar nu se vor congela.

Hemocultura

Izolarea micobacteriilor din sânge, în mod particular la cazurile cu infecție HIV, la care șansa infecției diseminate cu micobacterii este mare, se face prin prelucrare specială, folosind sisteme de recoltare și cultivare dedicate. Este vorba de sistem de centrifugare-liză, în care se realizează liza celulelor sanguine, urmată de centrifugare și însămânțarea pe medii de cultură, preferabil lichide.

Fragmente tisulare (piese de biopsie)

Produsul recoltat trebuie pus după recoltare în recipient steril, fără soluție de fixare sau conservare. Pentru a preveni deshidratarea în cazul fragmentelor mici, se admite adăugarea unei cantități reduse de ser fiziologic steril, cu menținerea la temperatură sub 10⁰ C.

Urina

Examinarea mai multor eșantioane crește șansa evidențierii micobacteriilor. Recoltarea urinei pentru suspiciunea de TB uro-genitală trebuie să fie precedată de:

- a. Excluderea unei infecții urinare nonTB prin efectuarea de uroculturi
- b. Cu 24-48 ore înaintea recoltării se recomandă regim hiposodat, reducerea cantității de lichide ingerate și suspendarea administrării de produse care influențează viabilitatea MT (vitamina C, aspirină, streptomycină, amikacină, kanamicină, chinolone, rifampicină, claritromicină, amoxicilină-clavulanat, imipenem).

Recoltarea urinei:

- a) se face toaleta riguroasă a organelor genitale externe prin spălare cu apă și săpun și tamponarea cu un prosop curat;
- b) se recoltează prima urină de dimineață, în 2-3 zile succesive;
- c) se aruncă primul jet de urină, apoi se colectează într-un recipient steril - de unică folosință - de 120 ml restul urinei eliminate;
- d) se transportă imediat la laborator pentru a fi prelucrat;
- e) dacă nu se poate prelucra imediat se admite păstrarea urinei la frigider la 4-8⁰C (cel mult 24 ore)

ANEXA NR. 19

FORMULAR PENTRU SOLICITARE/RAPORTARE EXAMEN BACTERIOLOGIC PENTRU TUBERCULOZĂ

Spitalul:.....

Locația

Adresa:.....

Medic solicitant.....

Telefon/Fax:.....

Semnătura și parafa.....

Cod.....Ed.....Rev...../.....

**FORMULAR PENTRU SOLICITARE / RAPORTARE
EXAMEN BACTERIOLOGIC PENTRU TUBERCULOZĂ
(MICROSCOPIE ȘI CULTURĂ MEDIU SOLID ȘI LICHID)**

Nume pacient.....CNP ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐Adresa.....Data nasterii __/__/__Sex M ☐ F ☐

Fișă nr./Cod pacient.....FOCG/Nr.registru de consultații.....

Recoltat de.....Data __/__/__Nr. identificare produs.....

Produs biologic:.....Alt produs decât sputa.....

Examenul solicitat M ☐, C mediu solid (LJ) ☐, C mediul lichid ☐, ABG ☐, Test genetic ☐Scopul examenului Diagnostic/Monitorizare ☐, respectiv T ☐Categoriza de bolnav: Caz Nou ☐ Recidivă ☐ Eșec ☐ Pierdut din Supraveghere ☐ Alt Tratament anterior ☐**Suspect TB DR:** Contact cu un caz MDR ☐, Abandon Repetat ☐, Recidivă ☐, Colectivitate Supraaglomerată ☐, Persoană Fără Adăpost ☐,☐ Nici o variantă, Tratament anti-TB în ultimele 30 zile: DA ☐, NU ☐**Organizația**

Laborator de Analize Medicale/compartiment bacteriologie TB:.....

Adresa:.....Telefon/Fax:.....

Accreditat RENAR Da ☐ Nu ☐

Marca

Aspectul sputei: sero-mucoasă (M) ☐ ☐ muco-purulentă (P) ☐ ☐ hemoptoică (H) ☐ ☐ salivă (S) ☐ ☐**REZULTATE MICROSCOPIE (EXPRIMARE SEMICANTITATIVĂ)**

Data primirii probei __/__/__

Nr. Reg. Laborator.....

Data eliberării rezultatului __/__/__

Procedura aplicată: Direct ☐ Centrifugare ☐Colorație Z-N ☐ Fluorescență ☐Nu se prelucrează ☐ Motivul

Efectuat de.....

Verificat și Validat (Semnătura și parafa)

Semnătura de primire rezultat:

Produs	Rezultat	Pozitiv (grade) BAAR			
		3+	2+	1+	1-9
A		☐	☐	☐	☐
B		☐	☐	☐	☐

REZULTATE CULTURĂ (EXPRIMARE SEMICANTITATIVĂ)

Data primirii probei __/__/__

Nr. Reg. Laborator.....

Data eliberării rezultatului __/__/__

Procedura aplicată: Cu picătura ☐, Centrifugare ☐Cultură mediu lichid ☐Cultură mediu solid (LJ-Lowenstein-Jensen) ☐Identificare: **Complex M. tuberculosis** ☐, NTM ☐Nu se prelucrează ☐ Motivul

Efectuat de.....

Semnătura de primire rezultat:

Produs	Rezultat	Pozitiv (grade)			
		3+	2+	1+	1-30 col
A (mediu LJ)		☐	☐	☐	☐
B (mediu LJ)		☐	☐	☐	☐
A (mediu lichid)					

Verificat și Validat (Semnătura și parafa)

Rezultatul se referă numai la produsul examinat. Acest document poate fi reprodus numai cu acordul laboratorului emitent și numai integral. AUTOCOPIATIVE: în 3 exemplare: originalul se va returna solicitantului cu rezultatul microscopiei, prima copie se va returna solicitantului cu rezultatul culturii iar a 2-a copie se va păstra în arhiva laboratorului timp de cel puțin 5 ani.

Completarea formularului pentru solicitare/raportare examen bacteriologic pentru tuberculoză (microscopie și cultură)

Medic solicitant: Adresa unității solicitante și ștampila, parafa și semnătura medicului solicitant.

Cod : Codul buletinului de analiză, conform codificării documentelor în cadrul sistemului de management al calității

Prima parte din acest formular este completată de medicul pneumolog care solicită examenul bacteriologic

În cazul în care această parte este incompletă sau incorectă, ilizibilă, se returnează celui care a completat-o și probele un se lucrează!

Locația: Se scrie spitalul/sanatoriul/dispensarul care face solicitarea. În cazul spitalelor și sanatoriilor se va scrie și secția/etajul/pavilionul/salonul unde este internat bolnavul, în funcție de structura organizatorică a unității respective. Medicul solicitant va parafa formularul.

Nume pacient: Se scrie citet numele și prenumele pacientului cu MAJUSCULE de tipar.

Cod numeric personal(CNP): Scris corect, citet, din cartea de identitate sau buletinul de identitate al pacientului.

Adresa: Se scrie adresa completă: județ, localitate, strada, număr, cu majuscule de tipar.

Date nașterii: Se scrie cu cifre arabe în ordinea zi/lună/an (zz.ll.aa).

Sex: Se va bifa sexul pacientului: M sau F.

Fisa de evidenta Nr: Se notează numărul fișei de declarare dacă este cunoscut.

Codul pacientului: Se scrie codul pacientului din registrul național de tuberculoză, atunci când este cunoscut.

Foaie de observatie(FO): Numărul foii de observatie pentru bolnavii internați.

Recoltat de: Numele și prenumele în clar al persoanei care a supravegheat recoltarea și răspunde de identitatea probei.

Data: Se scrie data recoltării probei

Nr.identificare produs: Numărul corespunzător din condica/registrul de la camera de recoltare

Alt produs decat sputa: Se menționează tipul produsului patologic

Examenul solicitat: Examen Microscopic, Cultură în mediul solid Lowenstein Jensen sau în mediul lichid, ABG, Test genetic. Se bifează căsuța corespunzătoare dacă se solicită examinarea

Scopul examinării: Reprezintă motivul examinării: Diagnostic (se va nota X în celula corespunzătoare), sau Monitorizare (se va nota T2, T4, T6, T8, s.a.m.d.-în celula corespunzătoare)

Categoria de bolnav: În casuta respectiva se trec simbolurile în funcție de situație: **N**(caz Nou), **R**(Recidiva), **E**(Esec), **PS** (Pierdut din Supraveghere- combină definițiile anterioare ale retratamentului pentru abandon și pierdut), **AT**(Alt Tratament anterior- pacient tratat anterior pentru TB dar fără să se cunoască stadiul evaluării anterioare)

Suspect TB-DR: contact cu caz MDR (MDR), Abandon Repetat (AR), Recidivă (R), colectivitate supraaglomerată (S), Persoană Fără Adăpost (PFA). Se prelucrează prin test genetic, cu prioritate, SPUTA provenită de la una din aceste categorii de pacienți.

Informație obligatorie: pacientul este sub tratament anti-TB sau nu. Nu se efectuează test genetic direct la pacienți în perioada de monitorizare, aflați sub tratament anti-TB. Se poate efectua doar testarea indirectă, a culturii obținute.

Organizația: Se trece denumirea unității sanitare care are în structură laboratorul de bacteriologice TB

Laboratorul: Se trece denumirea laboratorului care lucrează proba, datele de identificare (adresă, telefon)

Marca RENAR: Se aplică în caseta din partea dreaptă, dacă laboratorul este acreditat. Analizele neacreditate vor fi marcate cu asterisc(*).

Aspectul sputei: În celula corespunzătoare fiecărui produs (A;B) se va descrie aspectul macroscopic al sputei astfel: M=sero-mucoasă; P=muco-purulenta; H=hemoptoică; S=salivă.

Data primirii probei: data primirii probelor în laborator;

Nr. Reg. Laborator: Numărul corespunzător pacientului și probelor pentru prelucrare

Data eliberării rezultatului: data eliberării rezultatului din laborator

Procedura aplicată: se bifează tehnica și metoda corespunzătoare: pentru examenul microscopic: "Direct", "Centrifugare", colorație Z-N, "Fluorescență"; pentru testul genetic: "Direct", "Indirect"; pentru cultură: "Cu picătura", "Centrifugare".

Nu se prelucrează: în celula corespunzătoare se bifează dacă nu se prelucrează produsul pentru examen microscopic, test genetic sau cultură și se notează motivul pentru care nu se prelucrează și se trece nr. specimenului în cauză.

Tabelele pentru rezultat examen microscopic și cultură: În coloana REZULTAT se trec simbolurile NEG sau POZ în dreptul fiecărei probe. Simbolul POZ se scrie cu roșu. Nu se folosesc ștampile, formularele fiind autocopiante! Gradul de pozitivitate se va consemna prin bifarea casetei corespunzătoare. În cazul rezultatelor BAAR pozitiv 1-9, se scrie explicit numărul de bacili, iar în cazul culturii 1-30 colonii, se scrie numărul exact de colonii.

Se identifică obligatoriu toate culturile și se bifează Complexul *M.tuberculosis* sau NTM. Un rezultat care nu are bifată una din aceste categorii nu este valid și nu poate fi luat în considerare.

Efectuat de: Se scrie numele persoanei/lor care au efectuat examinarea, urmat de semnătura acesteia/acestora.

Verificat și validat: Semnatura și parafa persoanei care a verificat și validat rezultatele (sef laborator).

Semnatura de primire rezultat: Cel care primește rezultatul își scrie în clar numele și semnează.

Spitalul:.....
 Adresa:.....
 Telefon/Fax:.....
 Cod.....Ed.....Rev...../.....

Locația.....
 Medic solicitant.....
 Semnătura și parafa.....

FORMULAR PENTRU SOLICITARE / RAPORTARE TESTE GENETICE PENTRU TUBERCULOZĂ

Nume pacient.....CNP ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐

Adresa.....Data nasterii ____/____/____ Sex M ☐ F ☐

Fișă nr./Cod pacient.....FOCG secție...../Nr.registru de consultații DPF.....

Recoltat de.....Data ____/____/____ Nr. identificare produs.....

Produs biologic:.....Alt produs decât sputa.....

Test genetic: GeneXpert TB MTB Rif ULTR ☐, GeneXpert TB MTB XDR ☐ LPA MTB DR plus ☐ LPA MTB DR sl ☐

Scopul examenului Diagnostic/Monitorizare ☐, respectiv T ☐

Categoria de bolnav Caz Nou ☐ Recidiva ☐ Eșec ☐ Pierdut din Supraveghere ☐ Alt Tratament anterior ☐

Suspect TB DR: Contact cu un caz MDR ☐, Abandon Repetat ☐, Recidivă ☐, Colectivitate Supraaglomerată ☐, Persoană Fără Adăpost ☐,
☐ Nici ovariantă, Tratament anti-TB în ultimele 30 zile: DA ☐, NU ☐

Aspectul sputei: sero-mucoasă (M) ☐ ☐ muco-purulentă (P) ☐ ☐ hemoptoică (H) ☐ ☐ salivă (S) ☐ ☐

Organizația

Laborator de Analize Medicale/compartiment bacteriologieTB:.....

Adresa:.....Telefon/Fax:.....

Accreditat RENAR Da ☐ Nu ☐

Marca

REZULTAT PRELIMINAR TEST GENETIC

(Rezultatele testului genetic sunt preliminare și necesită confirmare prin test fenotipic)

Data primirii probei ____/____/____

Nr. Reg. Laborator.....

Data eliberării rezultatului ____/____/____

Procedura aplicată:

Direct ☐ Indirect ☐

Produs: A ☐ B ☐

Nu se prelucrează ☐ Motivul.....

Efectuat de

Verificat și Validat (șef laborator) (Semnătura și parafa)

Semnătura de primire
 rezultat.....

Test	Complex M tuberculosis			Substanța	Modificare indicatoare de rezistență		
	Detec- tat	Nede- tectat	Test invalid		Detec- tată	Nede- tectată	Test invalid
GeneXpert MTB Rif ULTRA				RMP			
GeneXpert MTB XDR				INH			
				FQ			
				AGL (AMK/ KNM/ CPM)			
				ETM			
MTBDR plus				RMP			
				INH			
MTBDR sl				FQ			
				AGL (AMK /KNM/ CPM)			
In functie de rezultat se bifează caseta corespunzătoare: detectat(ă), nedetectat(ă), test invalid							

Notă: Faptul că nu a fost detectată rezistență nu semnifică în mod obligatoriu sensibilitate. Rezistența necesită confirmare prin test fenotipic.

Rezistența detectată la RMP prin testul GeneXpert MTB Rif Ultra în primul specimen obligă la repetarea testului din alt specimen de spută pentru confirmare, dacă rezultatul este traces (urme) sau very low (forate scăzut). Rezistența detectată la RMP prin testul GeneXpert MTB Rif Ultra obligă la efectuarea testului GeneXpet MTB XDR.

Rezultatul se referă numai la produsul examinat. Acest document poate fi reprodus numai cu acordul laboratorului emitent și numai integral.

EMITERE REZULTAT în 2 exemplare: un exemplar se va returna solicitantului cu rezultatul testului genetic; al-2-lea exemplar se va păstra în arhiva laboratorului timp de cel puțin 5 ani.

Notă: Nu se efectuează test genetic direct la pacienți în perioada de monitorizare, aflați sub tratament anti-TB. Se poate efectua doar testarea indirectă, a culturii obținute.

Test genetic rezultat preliminar: Se sepecifică specimenul care a fost prelucrat (A sau B).

Complex *M tuberculosis*: în funcție de rezultat se bifează (cu X) caseta corespunzătoare, în dreptul tipului de test efectuat: detectat, nedetectat, test invalid.

Rezultat GeneXpert RIF/TB: rezistență RMP; în funcție de rezultat se bifează căsuța (cu X) caseta corespunzătoare: detectată, nedetectată, test invalid. detectată, nedetectată, test invalid (testul poate avea și rezultat indeterminat); atât testul invalid cât și cel indeterminat necesită retestare.

GeneXpert MTB XDR: rezistență: IHN-izoniazidă, FQ-fluorochinolone, Aminoglicozide (AMK/KNM/CPM), ETM-etionamidă; în funcție de rezultat se bifează căsuța (cu X) caseta corespunzătoare: detectată, nedetectată, test invalid.

Rezultatul MTBDRplus: rezistență modificare indicatoare de rezistență la RMP, Modificare indicatoare de rezistență la HIN: detectată, nedetectată, test invalid.

Rezultatul MTBDRsl: se efectuează doar dacă la MTBDRplus este detectată modificare pentru MDR sau cazuri MDR cunoscute. Se notează dacă testul indică sau nu prezența modificărilor asociate cu rezistență la FQ-fluorochinolone, la Aminoglicozide (kanamicină/amikacină/capreomicină) AGL: detectată, nedetectată, test invalid.

Notă: Alegerea testului genetic folosit este la latitudinea laboratorului. Faptul că nu a fost detectată rezistență nu semnifică în mod obligatoriu sensibilitate. Rezistența necesită confirmare prin test fenotipic. Rezistența detectată la RMP prin testul GeneXpert în primul specimen obligă la repetarea testului din alt specimen de spută pentru confirmare.

Efectuat de: Se scrie numele persoanei/lor care au efectuat examinarea, urmat de semnătura acesteia/acestora.

Verificat și validat: Semnatura și parafa persoanei care a verificat și validat rezultatele (sef laborator).

Semnatura de primire rezultat: Cel care primește rezultatul își scrie în clar numele și semnează.

Cod: codul buletinului de analiză, conform codificării documentelor în cadrul sistemului de management al calității.

Marca RENAR: se aplică dacă laboratorul este acreditat, conform procedurii de folosire a mărcii. Activitățile neacreditate se vor marca cu *, și nu se aplică marca RENAR.

Spitalul.....
 Laboratorul.....
 Adresa.....
 Telefon/FAX.....
 Cod.....Ed.....Rev...../.....

Unitatea care solicita.....
 Medic solicitant (parafa).....

**FORMULAR PENTRU SOLICITARE / RAPORTARE
 EXAMEN PENTRU TUBERCULOZĂ**

CULTURĂ ÎN MEDIU LICHID

Nume pacient..... CNP
 Adresa..... Data nasterii __/__/__ Sex M ☐ F ☐
 Fișă nr./Cod pacient..... FOCG/Nr.registru de consultații.....
 Recoltat de..... Data __/__/__ Nr. identificare produs.....

Cultură mediu lichid MGIT ☐

Scopul examenului **Diagnostic/Monitorizare** ☐, respectiv T ☐

Categoria de bolnav Caz **Nou/Recidivă/Eșec/ Abandon/Transfer/Cronic** ☐ Alt produs decât sputa.....

Suspect DR: Contact cu un caz MDR☐, Abandon Repetat☐, Recidivă☐, Colectivitate Supraaglomerată☐, Persoană Fără
 Adăpost☐, Tratament anti-TB în ultimele 30 zile: DA ☐, NU☐.

.....
Aspectul sputei: sero-mucoasă (M)☐ ☐ muco-purulentă (P)☐ ☐ hemoptoică (H)☐ ☐ salivă (S)☐ ☐

REZULTATE CULTURĂ ÎN MEDIU LICHID

Data primirii probei __/__/__

Nr. Reg. Laborator.....

Data eliberării rezultatului __/__/__

Produs: A☐ B☐

Procedura aplicată: Cu picătura ☐ Centrifugare ☐

Identificare : complex tuberculosis ☐ NTM ☐

Nu se prelucrează ☐ Motivul

Efectuat de..... Verificat și Validat (șef laborator)..... (Semnătura și parafa)

Semnătura de primire rezultat.....

Notă: Nu se efectuează cultură în mediu lichid la pacienți în perioada de monitorizare, aflați sub tratament anti-TB.

Rezultatul se referă numai la produsul examinat.

Acest document poate fi reprodus numai cu acordul laboratorului emitent și numai integral.

EMITERE REZULTAT în 2 exemplare: un exemplar se va returna solicitantului cu rezultatul testului genetic; al-2-lea exemplar se va păstra în arhiva laboratorului timp de cel puțin 5 ani.

Cultură mediu lichid	Rezultat
MGIT/Versatrek	
In coloana rezultat se trec simbolurile: NEG sau POZ	

**FORMULAR IDENTIFICARE TULPINĂ MYCOBACTERIUM
FORMULAR PENTRU RAPORTARE TEST GENETIC LPA (Hain)**

Nume pacient.....CNP

Laborator de proveniență.....Data primirii probei __/__/____

Tulpina externă/internă.....

Nr. reg.laborator.....

TEST GENOTYPE (LPA)

Rezultat

Mycobacterium CM ☐

Data eliberării rezultatului __/__/____

Procedura aplicată: Direct ☐ Indirect ☐

Mycobacterium specie: detctat ☐ nedetectat ☐ rezultat invalid/reoare ☐ neconcludent ☐

Tulpină identificată:.....

Mycobacterium MTBC ☐

Data eliberării rezultatului __/__/____

Procedura aplicată: Direct ☐ Indirect ☐

Mycobacterium specie: detctat ☐ nedetectat ☐ rezultat invalid/reoare ☐ neconcludent ☐

Tulpină identificată:.....

Efectuat de:.....Validat de:.....

Observații:.....

Validat de:.....

CERERE ABG SERIE I (HIN+RMP)

LABORATOR/COMPARTIMENT DE BACTERIOLOGIE¹.....

SPITALUL:.....

ADRESA:.....

TELEFON.....FAX.....E-MAIL.....

ACREDITAT RENAR DA ☐ NU ☐

NR. TULPINA ²	NUME PRENUME PACIENT	CNP ³	ADRESA	CATEGORIE CAZ	TIP PRELEVAT CLINIC	DATA CULTIVĂRII SAU A SUBCULTIVĂRII	DATA POZITIVĂRII ⁴	AG MPT64	GENE XPRT

Observații.....

Șef laborator

(nume, prenume, parafă)

Data expedierii _ / _ / _

1. Laboratorul care trimite tulpina
2. Numărul tulpinii din laboratorul care trimite
3. Cererea trebuie însoțită și de o copie a unui act de identitate a pacientului cu respectarea legislației privind protecția datelor – GDPR
4. Se vor trimite culturi proaspete. Dacă pentru o cultură s-a efectuat pasaj se va scrie data efectuării acestuia

CERERE ABG SERIE II (EXTINSĂ) CĂTRE LNR

LABORATOR/COMPARTIMENT DE BACTERIOLOGIE¹

SPITALUL:.....

ADRESA:.....

TELEFON:.....FAX:.....E-MAIL.....

ACREDITAT RENAR DA ☐ NU ☐

NR. TULPINA ²	NUME PRENUME PACIENT	CNP ³	ADRESA	CATEGORIE CAZ	TIP PRELEVAT CLINIC	DATA CULTIVĂRII SAU A SUBCULTIVĂRII	DATA POZITIVĂRII ⁴	AG MPT64	GENE XPRT

Observații:.....

Șef laborator

(nume, prenume, parafă)

Data expedierii ____ / ____ / ____

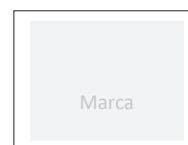
1. Laboratorul care trimite tulpina
2. Numărul tulpinii din laboratorul care trimite
3. Cererea trebuie însoțită și de o copie a unui act de identitate a pacientului cu respectarea legislației privind protecția datelor – GDPR
4. Se vor trimite culturi proaspete. Dacă pentru o cultură s-a efectuat pasaj se va scrie data efectuării acestuia

Laboratorator/compartiment de bacteriologie.....

Orgnizația:.....

Adresa

Telefon.....Fax.....E-Mail

Acreditat RENAR Da ☐ Nu ☐

REZULTAT ANTIBIOGRAMĂ MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS
(linia întâi și linia a doua)

Către: Unitatea solictană _____ Medic solicitant _____

Nume pacient _____ CNP ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐Adresa _____ Data nașterii __/__/__ Sex M ☐ F ☐

Fișă nr./Cod pacient _____ FOCG secție _____/Nr.registru de consultații DPF _____

Nr. identificare produs _____ Nr. din registrul de laborator _____

Alt produs decât sputa _____

Scopul examenului: Diagnostic/Monitorizare ☐, respectiv T ☐Categorica de bolnav: Caz Nou ☐ Recidiva ☐ Eșec ☐ Pierdut din Supraveghere ☐ Alt Tratament anterior ☐Tehnică: Directă ☐ Indirectă ☐Mediu Lowestein-Jensen (L-J): Metoda proporțiilor ☐ Metodea concentrațiilor absolute ☐ Altă metodă ☐Nu se prelucrează ☐ Motivul _____

Rezultat/Metodă	Substanța anti-TB testată									
	INH	RMP	EMB	SM	ETM	AK	CAP	OFL	KM	
L-J LINE I SENSIBIL(S)/REZISTENT(R)	☐	☐	☐	☐						
L-J LINE I+II SENSIBIL(S)/REZISTENT(R)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	

L-J LINIE I

Data testului __/__/__

Data eliberării __/__/__

Efectuat de: _____ Citit de: _____ Validat de: _____

L-J LINIE I + II

Data testului __/__/__

Data eliberării __/__/__

Efectuat de: _____ Citit de: _____ Validat de: _____

Rezultatele se refera numai la proba analizata.

Acest document poale li reprodus numai cu acordul laboratorului emitent si numai integral.

Completarea formularului de raportare a rezultatului antibiogramei (ABG) M.tuberculosis

Marca RENAR: Se aplică în caseta din partea dreaptă, dacă laboratorul este acreditat. Analizele neacreditate vor fi marcate cu asterisc(*).

Laboratorul: Se trece denumirea laboratorului care lucrează proba, datele de identificare (adresă, telefon)

Organizația: Se trece denumirea unității sanitare care are în structură laboratorul de bacteriologie TB

Informații solicitate la rubrica **“Unitatea care solicită”** până la rubrica **“Alt produs decât sputa”** se completează de la Laboratorul care efectuează ABG, cu datele din formularul dec solicitare a examenului bacteriologic pentru M,C și ABG sau din formularul-cererea de solicitare a ABG a unităților solicitante care nu efectuează ABG.

Unitatea solictană: Se scrie spitalul/sanatoriul/dispensarul care face solicitarea. In cazul spitalelor si sanatoriilor se va scrie si sectia/etajul/pavilionul/salonul unde este internat bolnavul, in functie de structura organizatorica a unitatii respective.

Nume pacient: Se scrie citet numele si prenumele pacientului cu MAJUSCULE de tipar.

Cod numeric personal(CNP): Scris corect, citet, din cartea de identitate sau buletinul de identitate al pacientului.

Adresa: Se scrie adresa completa: judet, localitate, strada, numar, cu majuscule de tipar.

Date nasterii: Se scrie cu cifre arabe in ordinea zi/luna/an (zz.ll.aa).

Sex: Se va bifa sexul pacientului: M sau F.

Fisa de evidenta Nr: Se noteaza numarul fisei de declarare daca este cunoscut.

Codul pacientului: Se scrie codul pacientului din registrul national de tuberculoza, atunci cand este cunoscut.

Foaie de observatie(FO): Numarul foii de observatie pentru bolnavii internati.

Scopul examinarii: Se bifează motivul examinării X cu Diagnostic sau Monitorizare; dacă se bifează Monitorizare se va nota și luna de tratament în căsuța T: T₁, T₂, T₄, T₆, T₈, s.a.m.d.

Categoria de bolnav: In casuta respectiva se trec simbolurile în funcție de situație: **N**(caz Nou), **R**(Recidiva), **E**(Esec), **PS** (Pierdut din Supraveghere- combină definițiile anterioare ale retratamentului pentru abandon și pierdut), **AT**(Alt Tratament anterior- pacient tratat anterior pentru TB dar fără să se cunoască stadiul evaluării anterioare)

Numărul din registrul de laborator al culturii_Data_: se va menționa numărul și data din registrul laboratorului care efectuează ABG culturii respective. În cazul în care cultura provine dintr-un alt laborator, se vor nota numărul și data din registrul laboratorului din care provine și se va completa și rubrica **din laboratorul_**

Alt produs decât sputa: se menționează tipul produsului patologic dein care provinde cultura.

Tehnica: se bifează tehnica și metoda corespunzătoare: pentru examenul microscopic: “Directă”sau “Indirectă”;

Rezultatul ABG: se bifează în căsuțele corespunzătoare substanțelor anti-TB testate Sensibil (S) sau Rezistent (R)- scris cu roșu, în funcție de rezultatul obținut. Dacă rezultatul nu se poate interpreta din diferite motive, se scrie Neinterpretabil (N). Contaminarea cu microbi non-TB se scrie “Contaminată”, sub tabelul cu rezultat.

Notă: Testarea față de toate substanțele menționate se face doar în laboratoarele desemnate PNPSCT, respectiv LNR. Formularul prezent fiind cel mai cuprinzător. În funcție de competența lor , cleleate laboratoare vor testa și completa doar rubricile corespunzătoare substanțelor testate.

În cazul în care pe partea completată de unitatea care solicită testarea este cu omisiuni, incorectă, ilizibilă sau nu are parafa medicului/șefului laboratorului local, probleme nu se prelucrează! Nu se prelucrează nici culturile care la recepție sunt contaminate cu microbi non-TB.

Nu se prelucrează: în celula corespunzătoare se bifează dacă nu se prelucrează. **Motivul:**dacă nu se poate efecua ABG se scrie motivul

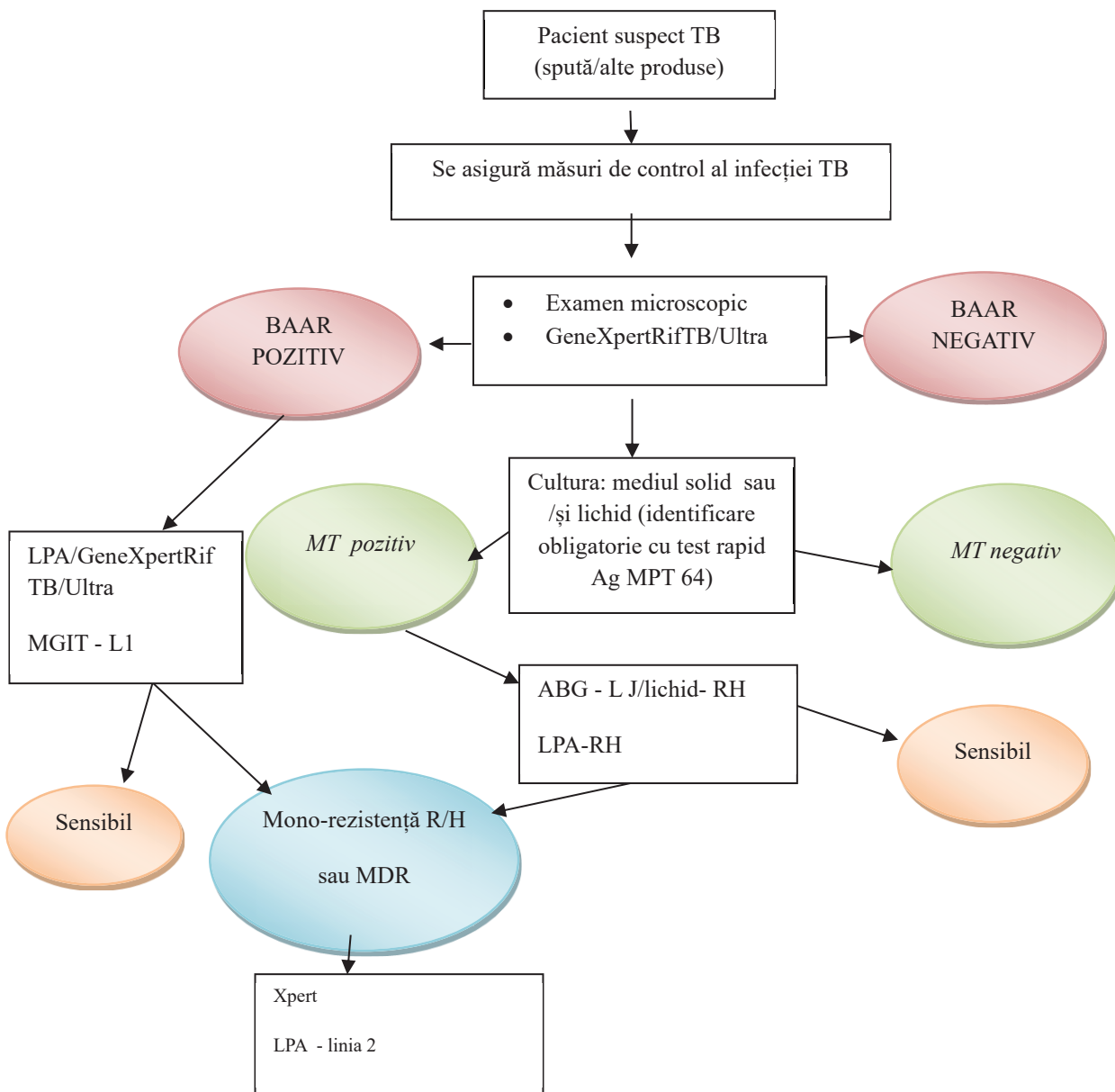
Data testului: Se scrie data însămânțării antibiogramei; **Data eliberării rezultatului:** Se scrie data eliberării rezultaatului

Efectuat de: Se scrie numele persoanei/lor care au efectuat însămânțarea și citirea, urmat de semnătura acesteia/acestora.

Verificat si validat: Semnatura si parafa persoanei care a verificat si validat rezultatele (sef laborator).

Semnatura de primire rezultat: Cel care primeste rezultatul isi scrie in clar numele și semnează.

ALGORITMUL PENTRU DIAGNOSTICUL DE LABORATOR AL TB



LEGENDĂ: LPA = Geno Type, Line Probe Assay, **Xpert** = GeneXpertRifTB/ULTRA, **LJ** = cultură pe mediul solid Lowenstein- Jensen **MGIT** = sistem automat de cultivare în mediul lichid, **Linia 1**= medicamente antituberculoase de linia I, **Linia 2**= medicamente antituberculoase de linia a II-a

Notă: au fost menționate toate metodele pentru care există în acest moment echipamente cu care se pot efectua testele respective.

În funcție de dotarea laboratorului, experiența personalului și solicitarea clinicianului ținând seama de categoria de caz, *se va selecta calea de urmat pentru fiecare situație:*

- a. produsele provenite de la toate cazurile (cazuri noi, recidive, monitorizare) se prelucrează obligatoriu pentru microscopie și cultură pe mediul solid Lowenstein - Jensen, indiferent ce alte metode se pot folosi într-un laborator. Se prelucrează și se însămânțează pe acest mediu toate tipurile de produse patologice, cu excepția sângelui pentru hemoculturi, care necesită sistem special de cultivare (centrifugare-liză).
- b. dacă este un caz eligibil pentru cultivare în mediul lichid, respectiv suspect de TB cu rezistență (contact cu un caz MDR, abandon repetat, recidivă, colectivitate supraaglomerată, persoană fără adăpost), pacient infectat HIV suspect de TB, copil suspect de TB, unul dintre produsele prelucrate se va însămânța pe două tuburi cu mediul Lowenstein - Jensen și un tub cu mediul lichid, celălalt produs însămânțându-se doar pe mediul Lowenstein - Jensen.
- c. produsele extrapulmonare, sputele hemoptice și sângele nu se prelucrează folosind versiunile actuale ale testelor genetice, indiferent de rezultatul examenului microscopic. Ele vor fi prelucrate în funcție de sediul leziunii, tehnica de recoltare și de gradul de contaminare inițială și se însămânțează obligatoriu pe mediul Lowenstein - Jensen (mai puțin sângele).
- d. se exclud de la însămânțarea pe mediul lichid urina și sângele (pentru acesta din urmă se folosesc sisteme speciale).
- e. produsele pozitive pentru BAAR se pot testa genetic prin test direct pentru confirmarea MT și evidențierea modificărilor indicatoare de rezistență la RMP sau RMP/INH (GeneXpertRif TB/Ultra, respectiv GenoType-LPA). Cazuri eligibile: suspect de TB cu rezistență (contact cu un caz MDR, abandon repetat, recidivă, colectivitate supraaglomerată, persoană fără adăpost), pacient infectat HIV suspect de TB, copil suspect de TB. Pentru cazurile cu rezultat direct preliminar care indică modificări sugestive pentru rezistență, imediat după pozitivarea culturii (preferabil mediul lichid), aceasta se trimite la LNR pentru a se face test genetic indirect GenoType (linia a doua) și antibiogramă fenotipică completă (linia I, linia a II-a).
- f. culturile de *M. tuberculosis* izolate de la toți bolnavii cazuri noi și retratamente se testează la RMP-INH prin metoda convențională (ABG prin metoda concentrațiilor absolute) sau folosind sistemul automat din dotare.
- g. în caz de suspiciune de TB cu rezistență se poate folosi metodă fenotipică rapidă directă (mediul lichid, în sistem automat) pentru sputa pozitivă BAAR la examenul microscopic. Trebuie ținut seama de faptul că rata de contaminare este comparabilă cu a culturilor, deci este necesară experiență în folosirea sistemului automat de cultivare când se decide folosirea ABG directe. Dacă se efectuează ABG linia a II-a pe mediul solid Lowenstein-Jensen cu medicamente anti-TB se va utiliza metoda proporțiilor.
- h. în cazurile HIV pozitiv sau spută prelevată de la copii, se pot testa genetic (folosind GeneXpert RifTB/Ultra) și cazuri negative BAAR la microscopie.
- i. culturile pozitive după 4 luni de la începerea tratamentului și toate culturile izolate după fiecare 6 luni de la ABG anterioară se testează genetic pentru detectarea rezistenței RMP/INH și prin metodă fenotipică rapidă în mediul lichid, urmată de metoda convențională, față de substanțe de linia I și linia a II-a.
- j. nu se face test genetic direct pentru produsele recoltate în cursul monitorizării, indiferent de rezultatul examenului microscopic, rezultatele nefiind concludente. Pentru aceste cazuri se poate face test genetic indirect (punctul i), urmat de teste fenotipice.

- k. cultura de la T0 pentru cazul nou contact cu MDR se va testa prin metodă convențională față de substanțele antiTB de linia I și linia a II-a imediat după pozitivare prin metoda proporțiilor.
- l. culturile izolate de la pacienții MDR cunoscuți se testează față de medicamentele de linia I și linia a II-a prin metodă convențională și test genetic indirect pentru aminoglicozide /polipeptide și fluorochinolone) (Geno Type MTBDRsl).
- m. orice cultură pozitivă (mai mult de 10 colonii) crescută după conversia bacteriologică se va testa prin metodă fenotipică rapidă - mediul lichid, pentru substanțe de linia I.

NOTĂ:

- Pentru supravegherea dinamicii prevalenței MDR se vor efectua teste fenotipice de sensibilitate la HIN și RMP la toate culturile pozitive cu mai mult de 10 colonii, obținute înainte de începerea tratamentului, chiar dacă testul genetic direct efectuat nu a pus în evidență modificări sugestive de rezistență.
- ABG se efectuează în laboratoarele de Nivel III care au implementat sistemul de management al calității, care au obținut rezultate excelente și foarte bune la controlul extern al calității cel puțin pentru RH.

REGISTRUL DE LABORATOR

Cod:
Ed.....Rev.....

REGISTRUL LABORATORULUI DE TUBERCULOZA

Unitatea sanitară.....
examen microscopic, cultura, test genetic și antibiogramă

Anul.....De la Nr.....-Până la Nr.....

Nr. Ord Lab	Data	Nume si prenume	Sex M/F	CNP	Adresa	Cod pacient / Fisa nr.	FO/Mr/registru consultati	Unitatea care solicita ex. bK	Tip produs patolo- gic	Calitat. produs patol.		Soo- pul exam			Rezult ex. Micro- scopic		Semnat- ura execu- tantului	Observatii
										A	B	D	M	T	A	B		

[illegible]

FIȘA DE TRATAMENT A CAZULUI DE TUBERCULOZĂ DROG-SENSIBILĂ

Cod pacient:

Nume și prenume..... CNP.....Sex M/F Vârsta..... Greutate..... Adresa reală..... Diagnosticul.....		Dispensarul TB..... Județul..... Medicul de familie..... Adresa MF.....		Localizare: ☐ Pulmonară (P) ☐ Extrapulmonară (EP)		☐ Caz nou (N) ☐ Recidivă (R) ☐ Eșec (E) ☐ Pierdut din supraveghere (PS) ☐ Alt tratament (AT)	
Regim standard TB DS¹ ☐ individualizat ² ☐ Modificat pentru ³Data...../...../..... Faza inițială ⁴/...../...../...../..... Ritm: ☐ Semnătura și parafa..... H R Z E 7/7 Faza de continuare/...../..... Ritm: ☐ Semnătura și parafa..... H R 7/7		Bacteriologie		Data	Nr. lab.	Microscopia	ABG
Regim individualizat Data...../...../.....Asocierea ⁵ ☐ ☐ ☐ ☐ Ritmul .../ 7 Semnătura și parafa..... Dozele .../ .../ .../ .../ .../ ... Data...../...../.....Asocierea ☐ ☐ ☐ ☐ Ritmul .../ 7 Semnătura și parafa..... Dozele .../ .../ .../ .../ .../ ... Data...../...../.....Asocierea ☐ ☐ ☐ ☐ Ritmul .../ 7 Semnătura și parafa..... Dozele .../ .../ .../ .../ .../ ...		T0					
		T1					
		T2					
		T3					
		T4-T5					
		T6-T8					
		Evaluare: V ☐ T ☐ E ☐ PS ☐ D ☐ NV ☐					
		Data evaluării:.....					

Test genetic EFECTUAT DA/NU

Tip test/ rezultat	Identificare Genetică a Complexului M. tuberculosis		Identificare genetică a indicatorilor de rezistență					
	NU	DA	NU	R	H	Q	Agl/Cpm	Etm
Xpert/MTB/RIF								
Data:								
Nr.Lab:								
Xpert/MTB/XDR								
Data:								
Nr.Lab:								
GenoType MTBDR _{plus}								
Data:								
Nr.Lab:								
GenoType MTBDR _{sl}								
Data:								
Nr.Lab:								

**POSIBILELE REACȚII ADVERSE LA TRATAMENTULUI TB DS
ȘI METODELE DE MANAGEMENT ALE ACESTORA**

Reacții adverse	Medicamente implicate	Managementul reacției adverse	Comentarii
Reacții generale			
Reacții alergice (prurit, rash, urticarie localizata sau generalizata, angioedem, anafilaxie)	Toate medicamentele antituberculoase de linia I-a (H,R,Z,E) Rifapentina	Exclude alte cauze. Tratament • antialergic (antihistaminice, corticosteroizi locali) in cazuri usoare-moderate, • in cele severe se intrerupemedicatia si se administreaza adrenalina 0,3-0,5ml din sol 1:1000 im, repetat/ hidratare/ corticoizi/ antihistaminice; • cand simptomele dispar se reintroduc treptat medicamentele antituberculoase. <i>Sindrom Stevens Johnson:</i> se intrerupemedicatia TB, se administreaza corticoizi sistemic in doza mare și local, hidratare iv, solutie electroliti, cand e greu de identificat cauza prognosticul e foarte grav	Reacția anafilactica apare în interval de minute de la administrarea medicamentului; simptome: dispnee, eczeme, angiodem, hipotensiune, febră, șoc.
Reacții neuopsihiatrice			
Cefalee	Fluoroquinolone Rifapentina	Exclude alte cauze: migrenă, meningită Tratament – AINS	Nu este necesară întreruperea tratamentului
Convulsii	Izoniazida Fluoroquinolone	Exclude alte cauze Inițiază tratament anticonvulsivant, consult neurologie: - Fenitoină 3-5mg/kgc/zi -Carbamazepină 600-1200 mg/kg	Se continuă tratamentul anticonvulsivant pe toată perioada tratamentului sau până la întreruperea medicamentului incriminat. Istoricul medical cu antecedente de

		- Fenobarbital 100-200 mg/zi - Acid valproic 250 – 750 mg/zi - crește doza de Piridoxină la 300 mg/zi	convulsii nu constituie contraindicație pentru a primi aceste medicamente, dar poate fi factor de risc în apariție convulsiilor pe perioada tratamentului antituberculos.
Neuropatia periferică	Izoniazida Etambutol Fluoroquinolone	Crește doza de piridoxină până la 300 mg/zi. Multivitamine, fizioterapie, masaj Amitriptilină (25-100mg) Dacă e posibil înlocuiește agentul cauzal, micșorează doza sau întrerupe până la ameliorare. <i>În dureri severe:</i> - Nortriptilină 25 mg – 150 mg înainte de culcare - Amitriptilină 25 mg – 100 mg înainte de culcare - Carbamazepină 200mg – 600 mg - Gabaran	Factori de risc: consum de alcool, greutate scăzută, diabet zaharat, deficit de vitamine, anemie, infecție HIV, insuficiență renală, hipotiroidism. Neuropatia este, în general, ireversibilă.
Nevrita optică	Etambutol	Consult oftalmologic (și la inițierea tratamentului) Întrerupe Etambutol	Reversibilă la întreruperea Etambutolului
Anxietatea	Fluoroquinolone Izoniazida	Tratament anxiolitic	Necesita evaluarea unui specialist (psiholog, psihiatru) Evaluează alți factori contributivi (circumstanțe socio-economice)
Depresia	Fluoroquinolone Izoniazida	Consult psihiatric, psihoterapie. Întrerupe temporar medicamentul suspect. Administrează antidepresive. Psihoterapie individuală sau de grup.	Poate duce la idei de suicid (cea mai gravă formă) Îmbunătățește circumstanțele socio-economice
Simptome psihotice	Fluoroquinolone Izoniazida	Administrează antipsihotice. - Haloperidol 1 – 5 mg p.o sau i.m., repetă la	Reacții moderate: iritabilitate, anxietate, tulburări de comportament.

		fiecare oră; -Alprazolam 0,5-1mg, Diazepam 5-10 mg dacă anxietatea este semnificativă. Întrerupe agentul cauzal pentru o perioadă scurtă (1-4 săptămâni) până la controlul simptomelor, apoi reintrodu-l în doze mici. Consult psihiatric, psihoterapie. Crește doza de Piridoxină.	Reacții severe: psihoze, depresii, tendințe de suicid. Unii pacienți necesită medicamente antipsihotice pentru întreaga perioadă a tratamentului antiuberculos. Istoricul cu antecedente de afecțiuni psihiatrice nu constituie contraindicație pentru administrarea medicamentelor implicate. Simptomele sunt de obicei reversibile.
Reacții gastrointestinale			
Dispepsie Greață Vărsături Diaree	Izoniazida Rifampicina Pirazinamida Rifapentina	Rehidratare 1 l NaCl 0,09% iv în primele 12 ore apoi i.v. sau p.o. Tratamentul antiemetic: po cu 30 min. înainte de administrarea tratamentului TB (metroclopramid 10-30 mg) sau adm. im. sau iv. în cazuri severe. Scade dozele medicamentelor implicate: Asociere de benzodiazepine dacă pacientul este anxios.	Simptomele sunt comune în timpul primei luni de tratament și de obicei dispar la administrarea de medicamente adjuvante. Monitorizarea nivelului de electroliți și înlocuirea lor în vărsături/diaree severe. Simptomele sunt reversibile după reducerea dozei sau întreruperea agentului cauzal, dar de regula nu necesita reducerea dozelor <i>In cazul diareei, se va face testare pentru infectia cu Clostridium difficile</i>
Gastrite	Etambutol, Pirazinamida Izoniazida	Evită alimente iritante, țigări, alcool. Scade doza sau întrerupe medicamentul implicat (1-7 zile). Administrează cât mai curând inhibitori de pompă protonică sau anti H2 decât antiacide: carbonat de calciu, hidroxid de aluminiu, hidroxid de Mg. Efectuează tranzit baritat, endoscopie digestivă superioară.	Simptomele sunt reversibile după întreruperea medicamentului suspectat. Atenție la administrarea antiacidelor (4 ore înainte și după) pentru a nu interfera cu absorbția medicamentelor antituberculoase.

Hepatita toxică (creștera transaminazelor x 5 ori N)	Pirazinamida Fluoroquinolone Izoniazida Rifampicina Rifapentinae	Evaluarea testelor hepatice: transaminaze crescute de >5 ori VN, creșterea bilirubinei – întrerupe tratamentul. Exclue alte cauze de hepatotoxicitate (hepatita virală B, C, etilism, medicatie asociată). Utilizează medicatie hepatoprotectoare. După normalizarea testelor hepatice, reîncepe tratamentul prin administrarea medicamentelor unul câte unul, ultimul medicament fiind cel mai hepatotoxic. Înlocuiește medicamentul hepatotoxic cu unul cu aceeași eficiență.	Factori de risc pentru hepatotoxicitate, care recomandă monitorizarea transaminazelor: antecedente de hepatită, consum de alcool, vârsta peste 50 ani, administrarea altor medicamente hepatotoxice, sarcina sau 3 luni postpartum. Istoricul cu antecedente de hepatită trebuie atent analizat pentru a preciza agentul hepatotoxic; acesta trebuie evitat în regimurile terapeutice viitoare. În general, sunt reversibile după oprirea medicamentului implicate.
Tulburări metabolice			
Modificări hematologice anemie, trombocitopenie, leucopenie	Fluoroquinolone	Exclue alte cauze. Adaugare de fier peros, acid folic, transfuzii sânge, masă eritrocitară/ trombocitară	Reversibile la întreruperea medicamentelor.
Tulburări endocrine			
Ginecomastie	Izoniazida Pirazinamida	Marirea uni/bilaterală de glande mamare, prin hiperplazie de tesut mamar, dureroasă	Se remite după încheierea tratamentului.
Reacții renale			
Insuficiență renală	Rifampicina	Monitorizează lunar ureea, creatinina. Scade dozele sau întrerupe agentul cauzal. Exclue alte cauze. Dacă este foarte severă întrerupe toate medicamentele antituberculoase Reintrodu câte un medicament antituberculos, după normalizarea ureei și creatininei, ultimul va fi introdus cel cu riscul cel mai mare de nefrotoxicitate	De obicei reversibilă la oprirea tratamentului. Factori de risc: - dozele și durata tratamentului - hipokaliemia - vârsta înaintată - afecțiunile hepatice și renale - administrarea concomitentă a altor medicamente potențial nefrotoxice

Reacții osteoarticulare			
Artralгии Artrita Tendinita Mialgii	Pirazinamida Fluoroquinolone rifapentina	Tratament cu AINS Fizioterapie, kinetoterapie Scade doza sau întrerupe medicamentului suspectat. Înlocuiește, dacă e posibil, medicamentul.	Simptomele se atenuează în timp chiar fără nici o intervenție. Nivelul acidului uric poate fi crescut la unele persoane iar terapia antigută a dovedit ocazional beneficii la acești pacienți (Alopurinol pentru controlul hiperuricemiei). Aspirina nu este recomandată.
Reacții cutanate			
Prurit	Pirazinamida Rifapentina	Poate duce la leziuni de grataj, se pot administra antihistaminice, solutii locale mentolate, creme.	Nu necesită întreruperea tratamentului.
Dermatita	Pirazinamida Izoniazida	La nivelul toracelui si abdomenului elemente maculo-eritemato-papuloase, pseudo acneeiforme, care nu se remit decat dupa întreruperea medicatiei.	Necesită întreruperea tratamentului.
Reacții cardiovasculare			
Prelungirea conducerei ventriculare (interval QT _c peste 500 msec)	Fluoroquinolone	Necesită întreruperea medicației. Atenție la efectul cumulativ în asociere cu alte medicamente cu aceeași reacție adversă! Poate duce la deces prin favorizarea de torsadă vârfurilor.	Moxifloxacina mai mult decat Levofloxacina. Reversibilă după întreruperea medicamentului.

Spitalul.....

Județul.....

Către:

DSP, -INSP-CNSCBT (Institutul Național de Sănătate Publică- Centrul Național de Supraveghere și Control al Bolilor Transmisibile)

**FIȘA DE ANUNȚARE/INFORMARE A CAZULUI DE TUBERCULOZĂ
REZIDENT ÎN ALTĂ ȚARĂ**

Nume Prenume Cod pacient

CNP Sex M ☐ F ☐ Data nașterii (zz/ll/aaaa)

Localitatea/Județul/Țara nașterii

Domiciliul real

Domiciliul legal

Asigurat Da ☐ Nu ☐ Medic de familie Adresa MFData internării (zz/ll/aaaa) Categorie caz *N ☐ R ☐ E ☐ PS ☐ AT ☐ Localizare ** P ☐ E ☐

Tel e_mail

Diagnostic principal TB

Diagnostic secundare TB

Boli asociate

Examen histopatologic

Examen bacteriologic la internare: Produsul patologic

Data intrării produsului în laborator	Laboratorul	Nr. registru laborator	Rezultat microscopie	Rezultat cultură

Test genetic EFECTUAT: DA/NU

Tip Test/Rezultat	Identificare Genetică a Complexului M. tuberculosis		Identificare Genetică a indicatorilor de rezistență					
	NU	DA	NU	R	H	Q	Agl/ Cpm	Etm
Xpert/MTB/RIF								
Data Nr. Lab.								
Xpert/MTB/MDR								
Data Nr. Lab.								
GenoType MTBDRplus								
Data Nr. Lab.								
GenoType MTBDRsl								
Data Nr. Lab.								

Antibiograma: sensibilitate

Data începerii tratamentului actual (zz/ll/aaaa)

Regim terapeutic: Standard ☐ Individualizat ☐ medicamente/doze (mg)

Ritm de administrare:/7

Anunț post-mortem ☐ Data decesului (zz/ll/aaaa)

Data completării MEDIC (semnătura și parafa)

*N= caz nou; R= recidiva; E = retratament după eșec; PS = retratament după pierdut din supraveghere; AT=alt tratament anterior, fără să se cunască stadiul evaluării anterioare; **P= pulmonară; E = extrapulmonară.

Spitalul.....

Județul.....

Către:

DISPENSATUL PNF.....

JUDEȚUL.....

FIȘA DE ANUNȚARE A DECESULUI PACIENTULUI CU TUBERCULOZĂ

Nume Prenume..... Cod pacient.....

CNP..... Sex M ☐ F ☐ Data nașterii (zz/ll/aaaa).....

Domiciliul real.....

Data internării (zz/ll/aaaa) Categorie caz N ☐ R ☐ E ☐ PS ☐ AT ☐ Localizare ** P ☐ E ☐

Diagnostic principal TB.....

Diagnostic secundare TB.....

Boli asociate.....

Examen histopatologic.....

Examen bacteriologic la internare: Produsul patologic.....

Rezultat microscopie Rezultat cultură.....

Test genetic EFECTUAT: DA/NU

Tip Test/Rezultat		Identificare Genetică a Complexului M. tuberculosis		Identificare Genetică a indicatorilor de rezistență					
		NU	DA	NU	R	H	Q	Agl/Cpm	Etm
Xpert/MTB/RIF									
Data	Nr. Lab.								
Xpert/MTB/MDR									
Data	Nr. Lab.								
GenoType MTBDRplus									
Data	Nr. Lab.								
GenoType MTBDRsl									
Data	Nr. Lab.								

Antibiograma: sensibilitate.....

Data începerii tratamentului actual (zz/ll/aaaa).....

Regim terapeutic: Standard ☐ Individualizat ☐

Data trimerii fișei de anunțare a cazului.....

Data decesului..... Cauza decesului: TB ☐ altă cauză ☐

Data completării..... MEDIC (semnătura și parafă).....

*Se completează de către medicul din spital în cazul în care un pacient cu tuberculoză anunțat anterior decedează în cursul internării

*N= caz nou; R= recidiva; E = retratament după eșec; PS = retratament după pierdut din supraveghere; AT=alt tratament anterior, fără să se cunască stadiul evaluării anterioare; **P= pulmonară; E = extrapulmonară.

SEMENE COMUNE ALE TULBURĂRILOR MINTALE LA PACIENȚII CU TB

Semene comune	Condiție prioritară
• Simptome fizice persistente multiple, fără o cauză clară • Energie scăzută, oboseală, probleme de somn • Tristețe persistentă sau stare depresivă, anxietate • Pierderea interesului sau a plăcerii în activități care sunt în mod normal plăcute	Depresie
• Simptome fizice persistente multiple, fără o cauză clară • Anxietate sau îngrijorare persistentă și excesivă • Tensiune musculară • Dificultate de a controla grijile • Dificultate de concentrare și de luare a deciziilor	Anxietate
• Schimbări comportamentale marcate; neglijarea responsabilităților obișnuite legate de muncă, școală, activități domestice sau sociale • Comportament agitat, agresiv, activitate scăzută sau crescută • Credințe false remediate care nu sunt împărtășite de ceilalți în cultura persoanei • Auzirea vocilor sau a vedea lucruri care nu există • Lipsa conștientizării că are probleme de sănătate mintală	Psihoze
• Apare afectat de alcool sau de altă substanță (de exemplu, miros de alcool, vorbire turbure, comportament sedat, neregulat) • Semne și simptome de efecte comportamentale acute, caracteristici de sevraj sau efecte ale utilizării prelungite • Deteriorarea funcționării sociale (de exemplu, dificultăți la serviciu sau acasă, aspect neîngrijit) • Semne de boală hepatică cronică (enzime hepatice anormale), piele și ochi icter (galben), marginea ficatului palpabilă și sensibilă (în primele boli ale ficatului), ascită (abdomenul destins este plin de lichid), nevi de păianjen (vase de sânge asemănătoare păianjenului vizibile). la suprafața pielii) și starea mentală alterată (encefalopatie hepatică) • Probleme cu echilibrul, mersul, mișcările coordonate și nistagmus • Constatări întâmplătoare: anemie macrocitară, număr scăzut de trombocite, volum corpuscular mediu crescut • Prezentare de urgență din cauza retragerii substanței, supradozaj sau intoxicație. Persoana poate apărea sedată, suprastimulată, agitată, anxioasă sau confuză • Solicitări recurente de medicamente psihoactive, inclusiv analgezice • Leziuni • Infecții asociate consumului de droguri intravenos (HIV/SIDA, Hepatita C)	Tulburări legate de consumul de substanțe
• Deznădejde și disperare extremă • Gânduri curente, plan sau act de autovătămare/sinucidere sau istoricul acestora • Oricare dintre celelalte afecțiuni prioritare, durere cronică sau suferință emoțională extremă	Autovătămare/sinucidere

IDEILE PRINCIPALE PENTRU DISCUȚIA CU PACIENȚII CU TB

I. Prima întâlnire cu pacientul cu TB: teme de bază de discutat

Prima întâlnire cu pacientul oferă ocazia de a i se comunica informații importante despre TB și tratamentul său; la prima întâlnire trebuie discutate următoarele teme:

1. Ce este TB – boală infecțioasă produsă de bacilul Koch;
2. TB este curabilă – în 6-8 luni de tratament corect și complet;
3. Tratamentul TB – are 2 faze: o fază intensivă și o fază de continuare;
4. Importanța tratamentului complet;
5. Necesitatea urmăririi directe a tratamentului;
6. Modul de răspândire al TB – boală cu transmitere aeriană;
7. Simptome, semne;
8. Modalități de prevenire a transmiterii: igiena tusei, ventilație adecvată spațiilor, necesitatea izolării în spital;
9. Importanța colaborării la controlul contactilor (familiali, de colectivitate, de anturaj);
10. Boală inclusă în programele de sănătate ale MS: spitalizare, investigații și tratamente gratuite.

II. Întâlniri cu pacientul TB pe parcursul tratamentului: teme care trebuie subliniate

Educarea pacientului este un proces continuu de-a lungul terapiei; după întâlnirea inițială cu acesta, mesajele educaționale trebuie transmise continuu și întărite. La întâlnirile cu pacientul pe parcursul tratamentului sunt considerate ca fiind relevante de discutat, următoarele teme:

1. Tipul și culoarea medicamentelor/soluțiilor injectabile;
2. Cantitatea și frecvența administrării;
3. Efectele secundare;
4. Tratamentul de continuare;
5. Frecvența și importanța examenelor de spută și semnificația rezultatelor acestora;
6. Consecințele luării numai unuia dintre medicamente sau ale opririi tratamentului;
7. Ce se întâmplă dacă pacientul vrea să se mute în timpul tratamentului.

III. Ce este de spus sau de făcut atunci când:

1. Pacientul se simte mai bine și vrea să întrerupă tratamentul

Trebuie explicat că simptomele se pot ameliora sensibil în faza inițială a tratamentului (primele 8 săptămâni). Totuși, dacă pacientul nu continuă tratamentul în următoarele 6 luni, unii bacili tuberculoși pot supraviețui, inducând recăderea și dezvoltarea de microorganisme rezistente la medicație. Chiar dacă pacientul se simte mai bine, este important să-și continue tratamentul.

2. Un pacient nou vrea să-și ia medicația acasă (fără supraveghere)

Puneți întrebări pentru a determina cauzele acestei decizii. Explicați că majoritatea pacienților nou diagnosticați sunt spitalizați în timpul fazei intensive a tratamentului, pentru a putea fi monitorizați cu atenție.

În timpul fazei de continuare, dacă este dificilă venirea la dispensar, întrebați dacă există sprijin din partea familiei față de tratament. Explicați că există o politică fermă în a insista ca tratamentul să fie monitorizat direct.

3. Pacientul a lipsit de la tratament 2 zile în timpul fazei de continuare (a omis două prize din tratament)

Aflați motivele. Încercați să rezolvați problemele. Amintiți-i atât pacientului cât și aparținătorilor/părinților despre necesitatea de a lua toate dozele pe durata tratamentului. Recuperați prizele pierdute.

4. Pacientul nu vrea să facă examenul de spută după 4-5 luni de tratament

Explicați necesitatea examenului. Spuneți atât pacientului cât și aparținătorilor/părinților că este important să fim siguri că tratamentul progresează favorabil.

5. Mama copilului spune că soțul ei, care tușește, nu are timp pentru investigarea TB

Aflați dacă mama a comunicat soțului faptul că are TB copilul. Explicați că este important pentru el să fie testat, deoarece i-ar putea infecta și pe alții sau ar putea-o reinfecta pe mamă sau pe copil; oferiți-vă să-l vizitați pe soț sau aranjați cu un coleg să-l viziteze și să-i explice necesitatea controlării pentru această boală.

6. Mama se teme să spună familiei că are TB copilul

Oferiți-vă să vorbiți cu familia despre TB. Liniștiți familia: copilul nu este contagios, el fiind în tratament. Explicați modul de transmitere și modalitățile de prevenire ale TB.

7. Pacientul se simte rău din cauza tratamentului și vrea să îl oprească

Stabiliți dacă simptomele pacientului sunt cauzate de medicația antiTB și dacă reprezintă efecte adverse minore sau majore ale acesteia. Dacă sunt efecte majore, opriți tratamentul și trimiteți pacientul la DPF. Dacă sunt efecte minore, ajutați-l astfel încât să-și continue tratamentul. Explicați părinților importanța tratamentului corect.

8. Pacientul nu are mijloace de transport pentru a veni la dispensar

Aflați motivele. Încercați să conlucrați cu pacientul/părinții în găsirea unor soluții. Cereți sprijinul autorităților locale pentru a rezolva problema.

IV. Teme de discutat cu pacienții în situații speciale:

a) Pacientul cu TB MDR:

1. ce este TB MDR;
2. educația și suportul psihologic al pacientului;
3. importanța internării în Centrul TB MDR
4. accesul la toate medicamentele antituberculoase pentru TB MDR;
5. importanța prelevării sputei lunar;
6. acordarea de stimulente sub forma indemnizației de hrană pentru pacienții cu TB MDR pentru a continua tratamentul în ambulator;

b) Pacientul cu TB și HIV:

1. importanța efectuării unui tratament corect și complet, tuberculoza fiind o boală curabilă;
2. educația și suportul psihologic al pacientului;
3. importanța prelevării probelor de spută pe perioada tratamentului pentru TB;
4. acordarea de stimulente sub forma indemnizației de hrană pentru pacienții cu coinfecție TB/HIV pentru a continua tratamentul în ambulator.

TEHNICA VACCINĂRII BCG

În România, vaccinarea BCG se va efectua cu o tulpină evaluată periodic pentru calitatea produsului. În continuare prezentăm tehnica de injectare a vaccinului BCG (Bacillus Calmette-Guerin) VACCINE SSI utilizat până în 2021 în România și a vaccinului BCG 10 Anti-Tuberculosis Vaccine utilizat din 2022 și în prezent la nivel național.

Vaccinarea BCG se efectuează numai de către personal mediu special instruit sub responsabilitatea medicală și legală a medicului. Evidența vaccinării se înregistrează în “*Registrul Electronic Național de Vaccinări*” (<https://renv.ro/users/login>)

GHID PENTU PĂSTRAREA ȘI EFECTUAREA VACCINĂRII BCG exemplificare pentru vaccinul BCG VACCINE SSI și BCG 10 Anti-Tuberculosis Vaccine

CARACTERISTICI VACCIN BCG	
BCG VACCINE SSI este un vaccin viu, atenuat prin înghețare uscată, pentru uz intradermic. Vaccinul liofilizat se prezintă ca o suspensie de 1 mg/ml BCG pe mediu Sauton, în soluție protectoare de glutamat de sodiu 1,5%. Produsul conține aproximativ 4-5 milioane de germeni/1g de vaccin.	
BCG 10 Anti-Tuberculosis Vaccine este un vaccin viu, atenuat prin înghețare uscată, pentru uz intradermic. Vaccinul liofilizat se prezintă ca o suspensie omogenă dizolv în 1 ml de soluție salină izotonică. Produsul conține aproximativ 1,5-6 milioane de bacili BCG vii (Bacillus Calmette-Guerin subulpina Moreau (Brazilian)/ 0,5 mg vaccin.	
CONDIȚII DE PĂSTRARE VACCIN BCG	
	•Vaccinul trebuie păstrat la întuneric și la temperatura de 2° - 8°C •Vaccinul trebuie reconstituit cu MEDIUL DE DILUȚIE SAUTON: “DILUTED SAUTON SSI”/soluție salină •Trebuie utilizată o seringă sterilă de 1.0 ml cu un ac scurt cu vârf tăiat oblic (25° - 26°) de uz intradermic <i>A nu se îngheța!</i>
RECONSTITUIREA VACCINULUI-PENTRU VACCINARE	
	•Reconstituirea VACCINULUI BCG SSI (10 doze vial) •Se transferă exact 1.0 ml Sauton/soluție salină în flacon utilizând o seringă sterilă cu un ac lung. •A nu se scoate dopul de cauciuc. •Se omogenizează suspensia cu mișcări blânde prin întoarcerea flaconului în sus și în jos de câteva ori. – A nu se scutura! •Suspensia obținută ar trebui să fie omogenă, ușor opacă și incoloră. •Vaccinul odată reconstituit va fi utilizat timp de maximum 4 ore, după care va fi aruncat pentru că se inactivează.

TEHNICA VACCINĂRII BCG	
	Locul recomandat pentru injectare (pentru toate vârstele) este regiunea deltoidiană a brațului stang la nivelul treimii superioare, deasupra inserției mușchiului deltoid. Dozajul vaccinului BCG SSI administrat este de: • 0.05 ml de vaccin reconstituit pentru copiii < 12 luni, • 0.10 ml de vaccin reconstituit pentru copiii > 12 luni Dozajul vaccinului BCG 10 Anti-Tuberculosis Vaccine este de: • 0.10 ml de vaccin reconstituit indiferent de vârstă; Flaconul va fi agitat cu blândețe înaintea încărcării fiecărei doze În seringă se va încărca o cantitate ușor mai mare decât cea necesară pentru o doză, apoi se vor elimina bulele de aer și cantitatea suplimentară de vaccin.
	<i>Tehnica injectării</i> Pielea nu ar trebui să fie curățată cu antiseptic înaintea injectării. Acul trebuie introdus la aproximativ 2 mm în stratul superficial al dermului. Injectarea trebuie efectuată încet. Va fi percepută o discretă presiune odată cu progresia pistonului, până la apariția unei mici papule (aspect foarte asemănător cu al unei înțepături de țânțar). Dacă tegumentul nu se umflă sau dacă injectarea este prea ușoară, probabil că vaccinarea a fost efectuată prea profund. Se poate încerca retragerea acului și corectarea poziției pentru cantitatea restantă de vaccin.
	După injectare Papula va dispărea după 10 - 15 minute. Dacă nu a apărut papula, nu se va administra o a doua doză de vaccin. În cazul în care vaccinarea a fost efectuată prea adânc, aceasta va da totuși o protecție clinică adecvată. În situația sus-menționată însă, pot apărea: cicatrice mare, abces sau adenopatii. <i>Injectarea profundă trebuie consemnată în fișa pacientului!</i>

NOTĂ:

- În general se acceptă ca cea mai bună metodă de vaccinare BCG injectarea intradermică cu ajutorul unei seringi cu ac.
- Aceasta este metoda cu acuratețea cea mai mare, deoarece doza poate fi măsurată cu precizie și administrarea poate fi controlată. În acest fel, frecvența apariției reacțiilor adverse poate fi redusă.

PROTOCOLUL PRIVIND MANAGEMENTUL CAZULUI DE RAPI LA VACCIN BCG

Înocularea intradermică a vaccinului BCG la nou-născut este în practică o tehnică dificilă, iar administrarea incorectă poate duce la reacții locale, incluzând reacții la locul de inoculare și limfadenite satelite. Aceste reacții pot fi mai frecvente când tulpina BCG este mai reactogenă sau este inoculată la copii deja infectați TB. Reacțiile adverse sunt dependente de statusul imunitar al sugarului/copilului.

I. Definiție de caz

I.1. RAPI locale:

- a) **Reacție la locul inoculării:** ulcerări trenante care durează de mai mult de 2-6 luni.
- b) **Limfadenopatia / limfadenita**

Apariția *unui* din simptomele următoare:

1. cel puțin un ganglion limfatic axilar de 1,5 cm sau mai mare;
2. adenopatii multiple (sunt implicate multe grupe ganglionare);
3. cel puțin un ganglion limfatic cu altă localizare decât axilară;
4. un ganglion limfatic fistulizat/abcedat/supurat/adenoflegmon;
5. un ganglion limfatic necrozat,

la 1-12 luni după vaccinare, situate *de aceeași parte cu inocularea* (cel mai frecvent axilară).

Dimensiunile adenopatiei se menționează pe baza examenului clinic obiectiv.

Cele precizate ecografic au valoare orientativă.

Din punct de vedere al **severității**, sunt considerate reacții locale:

- a) **ușoare** - limfadenopatiile axilare unice, cu diametrul de minim 1,5 cm;
- b) **moderate** - limfadenopatiile cu alte localizări decât cea axilară, limfadenopatii multiple, adenoflegmoane, limfadenopatii abcedate, supurate, fistulizate, chiar dacă dimensiunile ganglionilor au fost sub 1,5 cm; abces, necroză la locul inoculării.

I.2. RAPI sistemice

a) Infecție BCG diseminată

- scădere în greutate, febră, sindrom meningeal, hepatosplenomegalie;
- infecția diseminată se manifestă la 1-12 luni după vaccinare BCG și este confirmată prin izolarea tulpinii vaccinale BCG de *Mycobacterium bovis*.

b) Osteita / osteomielita

- inflamație osoasă consecutivă vaccinării BCG, apărută la 1-12 luni după vaccinare;
- osteita/osteomielita postvaccinală poate avea și altă etiologie bacteriană.

c) sindromul de reconstrucție inflamatorie imună (IRIS)

- apare în termen de 3 luni de la restaurarea imunității
- se manifestă sub formă de abcese locale sau limfadenită regională, de obicei fără diseminare

d) Alte evenimente rare: sarcoidoză, leziuni oculare (conjunctivită, coroidită, nevrîtă optică) și eritem nodos. Meningita tuberculoasă (datorată BCG) a fost descrisă, dar este excepțional de rară (Tardieu și colab., 1988)

*Pot fi sugestive pentru RAPI la BCG - proces specific activ, diseminat - **simptomele respiratorii** (tuse, dispnee) și radiografia toracică anormală.*

*Din punct de vedere al **severității**, aceste reacții sunt considerate **severe**.*

II. Circuitul informațional

Toate semnele și simptomele de mai sus vor fi interpretate ca RAPI, iar medicul care depistează o asemenea reacție va anunța în mod obligatoriu, imediat, telefonic, medicul epidemiolog din DSPJ/DSPMB pe teritoriul căruia funcționează unitatea sanitară care a depistat cazul de RAPI.

Raportarea la DSPJ/DSPMB se face conform HG 589/2007 și Ord. MS nr.1466/2008, art.7, lit.a. DSPJ/DSPMB pe teritoriul căruia funcționează unitatea sanitară care a depistat cazul de RAPI va completa fișa de supraveghere, după caz, împreună cu DSP din județul de domiciliu și/sau județul unde a fost vaccinat copilul. Codul de caz va fi alocat de DSPJ a județului care depistează cazul.

Formularul de Fișă de supraveghere a cazului de RAPI, anexă a Metodologiei de supraveghere a RAPI aflată pe site-ul INSP, poate fi descărcat urmând link-ul de mai jos: http://www.insp.gov.ro/cnscbt/index.php?option=com_docman&task=cat_view&gid=43&Itemid=10 Acest formular va fi completat cu date preliminare de către medicul curant care a depistat cazul, va fi semnat de acesta și va fi trimis în cel mai scurt timp la DSPJ/DSPMB pe teritoriul căruia funcționează unitatea sanitară care a depistat cazul de RAPI.

Actualizarea datelor (completări/modificări la orice rubrică a fișei) se va face imediat după ce acestea sunt disponibile.

DSPJ/DSPMB care a depistat cazul va trimite fișa de supraveghere în cel mai scurt timp la CRSP la care este arondat și la CNSCBT.

III.Diagnosticul etiologic:

Constă în evidențierea tulpinii vaccinale BCG de Mycobacterium bovis.

Toate tulpinile micobacteriene izolate din leziuni suspecte de RAPI se trimit obligatoriu la LNR pentru identificare genetică.

În cazul depistării unui copil cu RAPI severă, se va stabili statusul imunitar (testare HIV, CMV IgG, pentru deficite imunologice congenitale etc).

IV.Indicațiile terapeutice ale RAPI:

Reacțiile post-vaccinale locale (abcese, ulcere) și/sau adenopatia satelită regională necomplicată necesită doar **supravegere 3-6 luni** și eventual tratament local la nivelul supurației, cu soluție de Rivanol 0,1%-1%.

NU necesită tratament antituberculos pe cale generală și NU este indicat tratament chirurgical !

Abcese locale mari, persistente și limfadenitele supurate cu durată de evoluție peste 3 luni trebuie urmărite îndeaproape de către medicul curant pneumolog, care va stabili utilitatea administrării medicației (conform antibiografei).

Puncția aspirativă necesară confirmării diagnosticului poate fi benefică în limfadenitele mari care devin fluctuente, noduli cu creștere rapidă, cu formare de fistulă sau infiltrarea pielii, în sensul scurtării duratei de vindecare, evitării intervenției chirurgicale sau fistulizării necontrolate.

Tratamentul chirurgical - necesitatea intervenției chirurgicale va fi luată în colectivul de specialitate (Comisia locală TB plus chirurg toracic) și se rezervă acelor cazuri la care celelalte metode au eșuat. Se au în vedere: masele reziduale solide de peste 2 cm care nu răspund la puncții aspirative repetate sau existența unor mase ganglionare masive (peste 3 cm) care cresc rapid sau herniază, ganglionii multiloculari, infiltrativi, cu formare de sinus sau adenită ce se dezvoltă rapid - în mai puțin de 2 luni de la vaccinare.

NU se recomandă incizia pentru drenaj !

Tratamentul anti-TB sistemic este indicat în cazurile de reacții adverse severe post-vaccinare BCG, precum lupus vulgar, eritem nodos, osteită, osteomielită, afectare pulmonară, meningită BCG sau forme diseminate (BCG-ită), apărute mai ales la pacienți imunodeprimați (infecție HIV sau alte deficite severe ale imunității celulare).

Având în vedere că tulpina vaccinală BCG este derivată din *Mycobacterium bovis*, aceasta este în mod natural rezistentă la pirazinamidă (Z), motiv pentru care pirazinamida nu este inclusă în schema de tratament.

Regimul terapeutic recomandat include, în general, **izoniazidă (H), rifampicină (R) și etambutol (E)**, cu adaptarea schemei în funcție de severitatea și localizarea bolii, precum și de statusul imun al pacientului. În formele severe (de exemplu, meningită sau boală diseminată), se poate lua în considerare asocierea unei fluorochinolone.

Durata tratamentului este, de regulă:

- **6 luni** pentru formele limitate (cutanate sau ganglionare);
- **9–12 luni** pentru formele osteoarticulare sau afectarea pulmonară;
- **12 luni sau mai mult** pentru meningită BCG sau forme diseminate, în funcție de evoluția clinică și răspunsul la tratament.

Este esențială excluderea unei infecții concomitente cu *Mycobacterium tuberculosis*, prin evaluare clinică, epidemiologică și bacteriologică, în special în contextul unui posibil contact cu un caz de tuberculoză sau provenienței dintr-un focar cunoscut.

Conform recomandărilor OMS și ECDC făcute cu ocazia misiunii de evaluare a siguranței vaccinului BCG din noiembrie 2012, nu se acceptă monoterapia cu Isoniazidă!

**Întrucât cazurile de RAPI la BCG nu sunt cazuri de TB activă.
NU vor fi luate în evidență în Registrul TB.**

CLASIFICAREA SPECIILOR DE MICOBACTERII (NTM) - GRUPELE RUNYON

Micobacterii cu creștere lentă (≥ 7 zile)	Micobacterii cu creștere rapidă (< 7 zile)
Grup I Runyon, fotocromogene (produce pigment la expunerea la lumină) M. kansasii M. marinum M. simiae	Grup IV Runyon M. abscessus complex M. chelonae M. fortuitum complex M. peregrinum
Grup II Runyon, scotocromogene (produc pigment când este crescut în întuneric) M. scrofulaceum M. szulgai M. gordonae	
Grup III Runyon, noncromogene (creștere nepigmentată) M. avium complex M. ulcerans M. xenopi M. malmoense M. terrae complex M. haemophilum M. genavense	

SPECII NTM CU IMPORTANȚĂ CLINICĂ

Specie / Complex	Rezervor principal	Manifestări dominante	Grupuri la risc	Probe diagnostice utile
MAC	apă, mediu	boală pulmonară, diseminată	HIV, bronșiectazii, BPOC	spută, LBA*, hemoculturi, biopsii
M. kansasii	apă industrială	boală pulmonară TB-like, diseminată	fumători, HIV avansat	spută, LBA*, biopsii
M. xenopi	sisteme apă caldă	boală pulmonară cronică	vârstnici, comorbidități	spută, LBA*
M. malmoense	mediu	pulmonar + extrapulmonar	copii, imunodeprimați	spută, biopsii
M. abscessus complex	apă, sol	pulmonar, cutanat, diseminat	bronșiectazii, FC, imunodeprimați	spută, LBA*, biopsii
M. fortuitum / chelonae	mediu, dispozitive medicale	cutanat, țesuturi moi, os	imunodeprimați, post-procedural	secreții, biopsii
M. marinum	apă dulce/marină	leziuni cutanate nodulare	expunere acvatică	biopsie cutanată
M. haemophilum	mediu	cutanat, ganglioni, os	imunodeprimați	biopsii, culturi speciale
M. scrofulaceum	mediu	adenită cervicală copil	copil	aspirat/biopsie ganglionară

*LBA-lavj bronho-alveolar

REGIMURILE TERAPEUTICE RECOMANDATE PENTRU NTM

Specie NTM	Schemă trapeutică/Durată
<i>M. avium</i> complex	1. Forme nodulare/bronșiectatice: Azitromicină (sau Claritritomicnă) + E + R (sau Rifabutin) (3/7) 2. Forme cavitare: Azitromicină (sau Claritritomicnă) + E + R (sau Rifabutin) (7/7) 3. Forme refractară (cultura pozitivă după 6 luni de tratament): Azitromicină (sau Claritritomicnă) + E + R (sau Rifabutin) + S (sau AK) 7/7 sau 3/7 Durată tratament: se indică minim 12 luni după negativarea culturii.
<i>M. kansasii</i>	1. Forme nodulare/bronșiectatice Azitromicină (sau Claritritomicnă) + E + R (sau Rifabutin) (3/7) 2. Forme cavitare: Azitromicină (sau Claritritomicnă) + E + R (sau Rifabutin) (7/7) 3. Forme cavitare: H + E + R (sau Rifabutin) (7/7) Durată tratament: se indică minim 12 luni după negativarea culturii
<i>M. xenopi</i>	1. Formele nodulare/bronșiectatice: Azitromicină (sau Claritritomicnă) +/-Moxifloxacina+R (sau Rifabutin) + E (7/7) 2.Forme severe: Azitromicină (sau Claritritomicnă) +/-Moxifloxacina+R (sau Rifabutin) + E +AK(7/7 sau 3/7) Durată tratament: 12 luni după negativarea în cultură
<i>M. malmoense</i>	1. Formele nodulare: Azitromicină (sau Claritritomicnă) +R+E (7/7) 2.Formele severe: Azitromicină (Claritritomicnă) +R+E+/- Mfx (AK) / Cs (AK în regim 3/7) Durată tratament -12 luni după conversia în cultură
<i>M. simiae</i>	1.Forme mai puțin severe Azitromicină + Mfx + / Trimetropim (TMP)/Sulfametoxazol (SMZ) (7/7) sau Claritromicină + Ofx (Mfx) + TMP/SMZ sau R + Claritromicină + E+ Mfx+Clofazimine+AK 2.Forme fibrocavitare Azitromicină + Mxf + TMP/SMZ + Clofazimin +/-AK Durată tratament: 12 luni de la negativarea în culturi

NTM cu creștere rapidă <i>M. abscessus</i> , <i>M. chelonae</i> , <i>M. fortuitum</i> .	1. Forme sensibile <i>M. abscessus</i>: Faza inițială > 1 luna: Azitromicină (Claritromicină)+AK (imipenem/cefoxitin)+ Clofazimin (Linezolid) Faza de continuare:(oral/inhalator) Azitromicină (Claritromicină) + Clofazimină +/- Linezolid, Amikacina (inhalator) 2. Forme rezistente <i>M. abscessus</i>: Faza inițială minim 4 droguri (2-3 injectabile + 2/3 orale) + Faza de continuare cu minim 2-3 droguri administrate oral. 3. Forme cu <i>M. chelonae</i> tobramicină, claritromicină, linezolid, imipenem, AK, clofazimin 4. Forme cu <i>M. fortuitum</i> Ak, Cefoxitin, imipenem/cilastatină, TMP/SMZ, quinolone, macrodide, linezolid.
	Durata tratament: 12 luni după negativarea în cultură pentru boala pulmonară, pentru infecția pielii și țesuturilor moi; Durata tratamentului depinde de extinderea bolii, de sensibilitatea la macrolide și Ak cu sau fără asocierea rezecțiilor chirurgicale ca terapie adjuvantă.
	<i>M. marinum</i> Schemă de tratament folosită (nu sunt cunoscute scheme standard): R+ E+/- Minociclină sau Dxiciclină +/- TMP/SMZ Durată tratament: 1-2 luni după rezoluție simptome și leziuni sau până la 6 - 12 luni; Tratament chirurgical e indicat doar în cazuri rezistente.
<i>M. haemophilum</i>	Scheme terapeutice posibile: R+ Ciprofloxacină, sau Ciprofloxacină + Claritromicină + R, sau Minociclină + R, sau Claritromicină + Minociclină + R
	Experiența este limitată, Durată tratament: 12-18 luni, dar nu în toate cazurile. Tratament chirurgical în caz de adenopatii la copii
<i>M. genavense</i>	Claritromicină, Amikacină (Streptomycină), Rifabutin
	Experiența este limitată, 12-18 luni, dar nu în toate cazurile
<i>M. ulcerans</i>	Rifampicină, Claritromicină, Etambutol, PAS
	Tratament medicamentos incert. Tratamentul chirurgical este cel mai important și uneori necesită chirurgie plastică

* Ak - amikacină, Cs - cicloserină, Ofx-ofloxacină, SMZ – sulfametoxazol, TMP -trimetropim

**DOZELE RECOMANDATE PENTRU MEDICATIA UTILIZATA
IN TRATAMENTUL NTM**

Medicamentul	Dozaj in administrare zilnica (7/7)	Dozaj in administrare intermitenta (3/7)
Amikacină	Adm iv: 15-20mg/kg (750 – 1g/zi) În nebulizare 500mg x2/zi (in caz de reacții adverse/intolerantă 250-500mg odată sau de două ori/zi); se recomandă utilizarea amikacinei lipozomale	Adm iv: 15-20mg/kg (750 – 1g/zi) În nebulizare 500mg x2/zi (în caz de reacții adverse/intolerantă 250-500mg odată sau de două ori/zi); se recomandă utilizarea amikacinei lipozomale
Azitromicină	250-500mg/zi	500mg/zi
Cefoxitin	200mg/kg/zi divizate in 3 doze, max 12g/zi	
Calritromicina	500mg x2/zi	500mg x2/zi
Clofazimina	100-200mg/zi	
Cotrimoxazol	960mg x2/zi	
Doxiciclina	100mg x2/zi	
Etambutol	15-25 mg/kg/zi (max 1600mg)	25mg/kg (max 2000mg/zi)
Imipenem	1g x2/zi iv	
Isoniazida	5mg/kg (doza max 300mg/zi)	10mg/zi (doza max 900mg/zi)
Linezolid	600mg/zi	
Moxifloxacină	400mg/zi	
Rifampicină	10mg/kg (doza max 600mg/zi)	
Streptomycină	15mg/kg/zi (max 1g)	15mg/kg (max 1000mg/zi)
Tigercylina	100mg/zi de incarcare, apoi 50mg/zi	

MĂSURI PENTRU REDUCEREA RISCULUI NTM	
Măsuri asociate cu îngrijirile de sănătate și igiena	
Evitarea: Expunerii locurilor de injectare, cateterelor intravenoase și rănilor chirurgicale la apa de la robinet și fluide derivate din apă de la robinet Curățării endoscoapelor cu apă de la robinet Contaminării probelor clinice cu apă de la robinet și gheață Utilizării clorurii de benzalconiu ca dezinfectant pentru piele înainte de injecțiile locale	
Măsuri casnice și personale	
Evitați să folosiți saune, căzi cu hidromasaj sau orice apă cu aerator. Utilizarea apei calde trebuie făcută într-o ventilație adecvată Înlocuirea capetelor de duș la intervale regulate; temperatura încălzitorului de apă trebuie să fie $\geq 54,4^{\circ}\text{C}$ Apa sterilizată trebuie folosită în umidificatoare; evitați umidificatoarele cu ultrasunete Evitați alimentele care o pot declanșa reflux gastroesofagian și evitați pozițiile vulnerabile ale corpului care pot provoca aspirație Boală pulmonară de hipersensibilitate asociată NTM Asigurați curățarea regulată a piscinelor interioare, căzilor cu hidromasaj și conductelor de apă caldă	

MASURI PROFIACTICE NTM	
Profilaxia bolii diseminate cu MAC la pacienții infectații HIV cu: - CD4 < 50 celule/ mmc sau - nivel al viremiei plasmatice ARN HIV > 1,000 copii/mL	1. Azitromicină 1200 mg / săptămână sau 2. Rifabutin 300 mg / zi sau 3. Claritromicină 500 mg x2/zi
	Durată profilaxie: pe viață se întrerupe dacă pacienții primesc schemă completă ARV mai mult de 6 luni sau dacă celulele CD4 cresc peste 100 cel/ mmc sau în caz de supresie virală.

BIBLIOGRAFIE

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2025. Geneva: WHO; 2025.
2. World Health Organization. Impact of the COVID-19 pandemic on TB services and programmes. Geneva: WHO; 2023.
3. World Health Organization. Global tuberculosis report 2023. Geneva: WHO; 2023.
4. World Health Organization. The End TB Strategy: global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. Geneva: WHO; 2015.
5. European Centre for Disease Prevention and Control. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2024. Stockholm: ECDC; 2024.
6. World Health Organization. Consolidated guidelines on tuberculosis: prevention, diagnosis, treatment and care. Geneva: WHO; 2020–2024.
7. World Health Organization. Implementing the End TB Strategy: the essentials. Geneva: WHO; 2022.
8. World Health Organization. Social determinants of tuberculosis: policy and practice implications. Geneva: WHO; 2022.
9. World Health Organization. Global tuberculosis report 2024. Geneva: WHO; 2024.
10. World Health Organization. WHO Global TB Programme: global TB situation update 2025. Geneva: WHO; 2025.
11. World Health Organization. TB finance, diagnostics and drug-resistance monitoring report. Geneva: WHO; 2024.
12. World Health Organization. Drug-resistant tuberculosis and programmatic challenges. Geneva: WHO; 2023.
13. Institutul Național de Sănătate Publică; PNPSCT. Raport anual TB România 2023. București: INSP; 2024.
14. Programul Național de Prevenire, Supraveghere și Control al Tuberculozei (PNPSCT). Baza națională de date TB pentru raportarea TESSY 2024 [document intern]. București; 2024.
15. Hoefsloot W, van Ingen J, Andrejak C, et al. The increasing incidence of nontuberculous mycobacteria in Europe. *Eur Respir J*. 2013;42(6):1604–1613.
16. Ministerul Sănătății din România. Strategia națională de control al tuberculozei în România 2022–2030. București: Ministerul Sănătății; 2022.
17. World Health Organization. Early diagnosis of tuberculosis: policy framework. Geneva: WHO; 2011.
18. World Health Organization. Systematic screening for tuberculosis: principles and recommendations. Geneva: WHO; 2013.
19. World Health Organization. Consolidated guidelines on tuberculosis. Module 2: screening – systematic screening for tuberculosis disease. Geneva: WHO; 2021.
20. World Health Organization. Operational handbook on tuberculosis. Module 2: screening – systematic screening for tuberculosis disease. Geneva: WHO; 2022.
21. Ministerul Sănătății din România; PNPSCT. Ghid metodologic de implementare a Programului național de prevenire, supraveghere și control al tuberculozei și altor micobacterioze. București: Ministerul Sănătății; 2022.
22. European Centre for Disease Prevention and Control. Public health guidance on screening for tuberculosis in risk groups. Stockholm: ECDC; 2018.
23. Uplekar M, Creswell J, Ottmani SE, et al. Programmatic approaches to screening for active tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(10):1248–1250.

24. Koura KG, Trebucq A, Schwoebel V, et al. Do active case-finding projects increase the number of tuberculosis cases notified at national level? *Int J Tuberc Lung Dis.* 2017;21(1):73–78.
25. World Health Organization. Contact investigation for tuberculosis: policy and practice. Geneva: WHO; 2012.
26. Saunders MJ, Wingfield T, Tovar MA, et al. A score to predict and stratify risk of tuberculosis in adult contacts of tuberculosis index cases: a prospective derivation and external validation cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(11):1190–1199.
27. Saunders MJ, Datta S. Contact investigation: a priority for tuberculosis control programmes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(9):1049–1051.
28. World Health Organization. Operational handbook on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment. Geneva: WHO; 2020.
29. World Health Organization. Consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment. Geneva: WHO; 2020.
30. Socaci A, Popescu G, Marica C. Infecția tuberculoasă latentă – întrebări și răspunsuri. Timișoara: Editura Partoș; 2014.
31. World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: WHO; 2018.
32. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, et al. Latent Mycobacterium tuberculosis infection. *N Engl J Med.* 2015;372(22):2127–2135.
33. European Centre for Disease Prevention and Control. Programmatic management of latent tuberculosis infection in the European Union. Stockholm: ECDC; 2018.
34. World Health Organization. Operational handbook on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment. 2nd ed. Geneva: WHO; 2024.
35. World Health Organization. Consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment. 2nd ed. Geneva: WHO; 2024.
36. Menzies D, et al. Interferon gamma release assays and tuberculin skin testing for diagnosis of latent tuberculosis infection. *Clin Chest Med.* 2019;40(4):713–726.
37. Pai M, Denkinger CM, Kik SV, et al. Gamma interferon release assays for detection of Mycobacterium tuberculosis infection. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(1):3–20.
38. Mazurek GH, Jereb J, Vernon A, et al. Updated guidelines for using interferon gamma release assays and TST for detecting Mycobacterium tuberculosis infection. *MMWR Recomm Rep.* 2010;59(RR-5):1–25.
39. World Health Organization. Operational handbook on tuberculosis. Module 3: diagnosis – tests for tuberculosis infection. Geneva: WHO; 2022.
40. World Health Organization. Consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis – tests for tuberculosis infection. Geneva: WHO; 2022.
41. Sterling TR, Njie G, Zenner D, et al. Guidelines for the treatment of latent tuberculosis infection. *Clin Infect Dis.* 2020;71(4):e61–e111.
42. Ministerul Sănătății; Societatea Română de Pneumologie – Secțiunea Tuberculoză; Institutul de Pneumoftiziologie „Marius Nasta”. Ghid național: managementul tuberculozei drog-rezistente. București: Editura Curtea Veche; 2023.
43. World Health Organization. Operational handbook on tuberculosis. Module 3: diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection. 3rd ed. Geneva: WHO; 2024.
44. World Health Organization. Consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-susceptible tuberculosis treatment. Geneva: WHO; 2022.
45. World Health Organization. Operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-susceptible tuberculosis treatment. Geneva: WHO; 2022.

46. World Health Organization. Consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment. 2022 update. Geneva: WHO; 2022.
47. World Health Organization. Consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection. 3rd ed. Geneva: WHO; 2024.
48. Programul Național de Prevenire, Supraveghere și Control al Tuberculozei. Ghid național pentru rețeaua laboratoarelor TB. București: Ministerul Sănătății; 2017.
49. World Health Organization; Global Laboratory Initiative. Mycobacteriology laboratory manual. Geneva: WHO; 2014.
50. Global Laboratory Initiative. GLI model TB diagnostic algorithms. Revised June 2018. Geneva: GLI; 2018.
51. World Health Organization Regional Office for Europe. Algorithm for laboratory diagnosis and treatment-monitoring of pulmonary tuberculosis and drug-resistant tuberculosis using state-of-the-art rapid molecular diagnostic technologies. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2017.
52. World Health Organization. Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis. Geneva: WHO; 2018.
53. World Health Organization. Use of Xpert MTB/RIF and Xpert MTB/RIF Ultra on GeneXpert 10-colour instruments: WHO policy statement. Geneva: WHO; 2021.
54. Cepheid. Package insert portal [Internet]. Sunnyvale: Cepheid; 2020 [cited 2026 May 6]. Available from: https://www.cephheid.com/en_US/package-insert/1615
55. World Health Organization. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to isoniazid and rifampicin: policy update. Geneva: WHO; 2016.
56. World Health Organization. Line probe assays for detection of drug-resistant tuberculosis: interpretation and reporting manual for laboratory staff and clinicians. Geneva: WHO; 2022.
57. Palomino JC, Leão SC, Ritacco V, editors. Tuberculosis 2007: from basic science to patient care. Antwerp: Amedeo; 2007.
58. Migliori GB, Thwaites G, Al-Abri S, et al. Clinical standards for the diagnosis and management of tuberculosis. *Eur Respir J*. 2022;59(2):2102538.
59. Marica C, Didilescu C, Murgoci G, Tănăsescu M, Arghir O. Compendiu de tuberculoză. București: Editura Curtea Veche; 2011. p. 84–109.
60. Socaci A, Nini G, Marica C. Tuberculoza de la diagnostic la tratament. Timișoara: Editura Partoș; 2013.
61. World Health Organization. Chest radiography in tuberculosis detection: summary of current WHO recommendations and guidance on programmatic approaches. Geneva: WHO; 2016.
62. Sharma SK, Mohan A. Extrapulmonary tuberculosis. *Indian J Med Res*. 2004;120(4):316–353.
63. Sandgren A, Hollo V, van der Werf MJ. Extrapulmonary tuberculosis in the European Union and European Economic Area, 2002–2011. *Eur Respir J*. 2013;41(4):978–984.
64. Holden IK, Lillebaek T, Andersen PH, Bjerrum S, Wejse C, Johansen IS. Extrapulmonary tuberculosis in Denmark from 2009 to 2014: characteristics and predictors for treatment outcome. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(10):ofz388.
65. Bruchfeld J, Forsman LD, Fröberg G, Niward K. Extrapulmonary tuberculosis. In: Migliori GB, Raviglione MC, editors. *Essential tuberculosis*. Cham: Springer; 2021. p. 259–266.
66. Fontanilla JM, Barnes A, von Reyn CF. Current diagnosis and management of peripheral tuberculous lymphadenitis. *Clin Infect Dis*. 2011;53(6):555–562.
67. World Health Organization. Operational handbook on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: WHO; 2022.
68. World Health Organization. Consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: WHO; 2022.

69. World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. 2nd ed. Geneva: WHO; 2014.
70. Marais BJ. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004;8(4):392–402.
71. Crișan MU, Barbu E. Ghid pentru managementul cazurilor de TB la copii. București: Ministerul Sănătății; Institutul de Pneumoftiziologie „Marius Nasta”; Editura Top Aeditio; 2017.
72. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. The Union desk guide for diagnosis and management of TB in children. 3rd ed. Paris: The Union; 2016.
73. Sentinel Project for Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis. Management of drug-resistant tuberculosis in children: a field guide. Boston: Sentinel Project; 2019.
74. Perez-Velez CM, Marais BJ. Tuberculosis in children. *N Engl J Med*. 2012;367(4):348–361.
75. Graham SM, Cuevas LE, Jean-Philippe P, et al. Clinical case definitions for classification of intrathoracic tuberculosis in children. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(10):803–812.
76. World Health Organization. WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children. Geneva: WHO; 2007.
77. Gupta A, Wood R, Kaplan R, et al. Tuberculosis incidence rates during 8 years of follow-up of an antiretroviral treatment cohort in South Africa: comparison with rates in the general community. *AIDS*. 2012;26(3):335–341.
78. Pawlowski A, Jansson M, Sköld M, Rottenberg ME, Källenius G. Tuberculosis and HIV co-infection. *PLoS Pathog*. 2012;8(2):e1002464.
79. World Health Organization. Global tuberculosis report 2020. Geneva: WHO; 2020.
80. World Health Organization. WHO policy on collaborative TB/HIV activities: guidelines for national programmes and other stakeholders. Geneva: WHO; 2012.
81. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva: WHO; 2016.
82. World Health Organization. Global tuberculosis report 2021. Geneva: WHO; 2021.
83. Socaci A, Hristea A. Ghid național: managementul cazurilor TB-HIV. București: Ministerul Sănătății; Institutul de Pneumologie „Marius Nasta”; PNPSCT; 2017.
84. World Health Organization. Operational handbook on tuberculosis. Module 6: tuberculosis and comorbidities. 2nd ed. Geneva: WHO; 2024.
85. Magis-Escurra C, Carvalho ACC, Kritski AL, Girardi E. Comorbidities. In: Migliori G, Bothamley G, Duarte R, Rendon A, editors. *Tuberculosis (ERS Monograph)*. Sheffield: European Respiratory Society; 2018. p. 276–290.
86. World Health Organization. Operational handbook on tuberculosis. Module 6: tuberculosis and comorbidities. 3rd ed. Geneva: WHO; 2025.
87. Baker MA, Harries AD, Jeon CY, et al. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes. *Clin Infect Dis*. 2011;53(5):444–452.
88. Jana N, Barik S, Arora N, Singh AK. Tuberculosis in pregnancy: the challenges for South Asian countries. *J Obstet Gynaecol Res*. 2012;38(9):1125–1136.
89. Sulis G, Gnanou S, Roggi A, et al. Active tuberculosis case finding among pregnant women: a pilot project in Burkina Faso. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20(10):1306–1308.
90. Repossi A, Bothamley G. Tuberculosis in pregnancy and the elderly. In: Migliori G, Bothamley G, Duarte R, Rendon A, editors. *Tuberculosis (ERS Monograph)*. Sheffield: European Respiratory Society; 2018. p. 263–275.
91. Tiberi S, et al. Management of tuberculosis in the elderly. *Eur Respir Rev*. 2018;27:170079.
92. Yoshiyama T. Tuberculosis treatment for patients more than 80 years old. *Kekkaku*. 2017;92(7):485–491.

93. Caminero JA, Lasserra P, Piubello A. Adverse anti-tuberculosis drug events and their management. In: Migliori G, Bothamley G, Duarte R, Rendon A, editors. *Tuberculosis (ERS Monograph)*. Sheffield: European Respiratory Society; 2018. p. 205–227.
94. Caminero JA, Migliori GB. Rationale for anti-tuberculosis chemotherapy. In: Migliori GB, Raviglione MC, editors. *Essential tuberculosis*. Cham: Springer; 2021. p. 109–120.
95. Palmero D, Mendoza A. Clinical and programmatic aspects of kidney and liver failure and its impact on tuberculosis. In: Migliori GB, Raviglione MC, editors. *Essential tuberculosis*. Cham: Springer; 2021. p. 267–274.
96. Chotmongkol V, Jitpimolmard S, Thavornpitak Y. Corticosteroid in tuberculous meningitis. *J Med Assoc Thai*. 1996;79(2):83–90.
97. Kumaravelu S, Prasad K, Khosla A, et al. Randomized controlled trial of dexamethasone in tuberculous meningitis. *J Neurol Sci*. 1994;123(1–2):10–15.
98. Mayosi BM, Ntsekhe M, Volmink JA, Commerford PJ. Interventions for treating tuberculous pericarditis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(4):CD000526.
99. World Health Organization. Community-based health care, including outreach and campaigns, in the context of the COVID-19 pandemic and beyond. Geneva: WHO; 2020.
100. World Health Organization. People-centred framework for tuberculosis programme planning and prioritization. Geneva: WHO; 2019.
101. World Health Organization. Operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment – tuberculosis care and support. Geneva: WHO; 2024.
102. World Health Organization. Consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment and care. Geneva: WHO; 2025.
103. European Centre for Disease Prevention and Control. Tuberculosis control in low-incidence EU/EEA countries: towards elimination. Stockholm: ECDC; 2016.
104. Toczek A, Cox H, du Cros P, et al. Strategies for reducing treatment default in drug-susceptible tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(3):299–307.
105. Bäte J, et al. Patient-centred tuberculosis care: models and challenges. *Eur Respir Rev*. 2018;27(149):170095.
106. Parlamentul României. Legea nr. 302/2018 privind măsurile de control al tuberculozei. *Monitorul Oficial al României*; 2018.
107. Ministerul Sănătății; Institutul Național de Sănătate Publică; Fundația Romanian Angel Appeal. Raport de evaluare a proiectului ROU-T-MOH – Tranziția la îngrijiri ambulatorii și comunitare pentru pacienții cu tuberculoză în România. București; 2023.
108. Roman D, et al. Dezvoltarea serviciilor comunitare pentru pacienții cu tuberculoză în România: lecții din proiecte pilot. *Pneumologia*. 2023;72(2):85–93.
109. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(8):935–952.
110. Tostmann A, Boeree MJ, Aarnoutse RE, et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: a systematic review. *J Infect*. 2008;57(5):367–375.
111. World Health Organization. Active TB drug-safety monitoring and management (aDSM). Geneva: WHO; 2015.
112. World Health Organization. A people-centred model of tuberculosis care: a blueprint for countries. Geneva: WHO; 2017.
113. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, et al. Official ATS/CDC/ERS/IDSA clinical practice guidelines: treatment of drug-susceptible tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2016;63(7):e147–e195.

114. Arbex MA, Varella MCL, Siqueira HR, et al. Antituberculosis drugs: drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 1: first-line drugs. *J Bras Pneumol*. 2010;36(5):626–640.
115. Marks DJB, Dheda K, Dawson R, et al. Adverse events to antituberculosis therapy: influence of HIV and antiretroviral drugs. *Int J STD AIDS*. 2009;20(5):339–345.
116. Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România. Ghid de raportare a reacțiilor adverse la medicamente. București; 2020.
117. World Health Organization. Pharmacovigilance in TB treatment programmes. Geneva: WHO; 2012.
118. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: WHO; 2003.
119. European Commission. Commission Implementing Decision (EU) 2018/945 on communicable diseases and related special health issues. *Off J Eur Union*. 2018.
120. European Parliament; Council of the European Union. Decision No 1082/2013/EU on serious cross-border threats to health. *Off J Eur Union*. 2013.
121. World Health Organization. Meeting report of the WHO expert consultation on drug-resistant tuberculosis treatment outcome definitions, 17–19 November 2020. Geneva: WHO; 2021.
122. World Health Organization. Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis, 27–29 October 2020. Geneva: WHO; 2021.
123. World Health Organization. Integrating mental health in tuberculosis care: interim guidance. Geneva: WHO; 2022.
124. Sweetland AC, Kritski A, Oquendo MA, et al. Addressing the tuberculosis–depression syndemic to end the tuberculosis epidemic. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2017;21(8):852–861.
125. Walker IF, Baral SC, Wei X, et al. Multidrug-resistant tuberculosis and depression: a systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2019;23(7):769–778.
126. World Health Organization. mhGAP intervention guide for mental, neurological and substance use disorders in non-specialized health settings. Version 2.0. Geneva: WHO; 2016.
127. Silva DR, Munoz-Torrico M, Duarte R, et al. Risk factors for depression in tuberculosis patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2021;57(4):2003418.
128. World Health Organization. World TB Day campaign materials. Geneva: WHO; 2024.
129. World Health Organization. ENGAGE-TB: integrating community-based tuberculosis activities into the work of nongovernmental and other civil society organizations. Geneva: WHO; 2012.
130. World Health Organization. A people-centred model of TB care: a blueprint for change. Geneva: WHO; 2019.
131. Lönnroth K, Jaramillo E, Williams BG, et al. Drivers of tuberculosis epidemics: the role of risk factors and social determinants. *Soc Sci Med*. 2009;68(12):2240–2246.
132. Tola HH, Shojaeizadeh D, Garmaroudi G, et al. Psychological and educational intervention to improve tuberculosis treatment adherence in Ethiopia: a cluster randomized controlled trial. *PLoS One*. 2016;11(5):e0155147.
133. Lutge EE, Wiysonge CS, Knight SE, et al. Incentives and enablers to improve adherence in tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(9):CD007952.
134. World Health Organization. BCG vaccines: WHO position paper – February 2018. *Wkly Epidemiol Rec*. 2018;93(8):73–96.
135. Mangtani P, Abubakar I, Ariti C, et al. Protection by BCG vaccine against tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(2):108–119.
136. Trunz BB, Fine P, Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis. *Lancet*. 2006;367(9517):1173–1180.

137. Centrul Național de Supraveghere și Control al Bolilor Transmisibile. Calendarul național de vaccinare și recomandările privind utilizarea vaccinului BCG în România. București: CNSCBT; 2024.
138. World Health Organization. WHO guidelines on tuberculosis infection prevention and control, 2019 update. Geneva: WHO; 2019.
139. World Health Organization. Policy on TB infection control in health-care facilities, congregate settings and households. Geneva: WHO; 2009.
140. Ministerul Sănătății din România. Ghidul național – controlul transmiterii tuberculozei în unitățile sanitare de pneumoftiziologie și în alte instituții cu risc din România. București: Ministerul Sănătății; 2017.
141. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(4):367–416.
142. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Eur Respir J*. 2020;56(1):2000535.
143. Falkinham JO. Environmental sources of nontuberculous mycobacteria. *Clin Chest Med*. 2015;36(1):35–41.
144. Tortoli E. Microbiological features and clinical relevance of new species of the genus *Mycobacterium*. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(4):727–752.
145. Hoefsloot W, van Ingen J, Andrejak C, et al. The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: an NTM-NET collaborative study. *Eur Respir J*. 2013;42(6):1604–1613.
146. Brown-Elliott BA, Wallace RJ Jr. Clinical and taxonomic status of pathogenic rapidly growing mycobacteria. *Clin Microbiol Rev*. 2002;15(4):716–746.
147. Prevots DR, Marras TK. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria. *Clin Chest Med*. 2015;36(1):13–34.
148. Olivier KN, Weber DJ, Wallace RJ Jr, et al. Nontuberculous mycobacteria: multicenter prevalence study in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(6):828–834.
149. Koh WJ, Daley CL. Nontuberculous mycobacteria – overview. In: *Non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (ERS Monograph)*. Sheffield: European Respiratory Society; 2018. p. 1–18.
150. Haworth CS, Banks J, Capstick T, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax*. 2017;72(Suppl 2):ii1–ii64.
151. van der Werf TS, van der Mark TW, et al. Adherence and outcome in nontuberculous mycobacterial pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14(6):754–760.
152. Philips MS, von Reyn CF. Nontuberculous mycobacterial infections of the lungs. *Curr Infect Dis Rep*. 2014;16(11):439.

