

***GHID METODOLOGIC  
DE IMPLEMENTARE A PROGRAMULUI NAȚIONAL DE PREVENIRE,  
SUPRAVEGHERE ȘI CONTROL AL TUBERCULOZEI ȘI ALTOR  
MICOBACTERIOZE***

***COORDONATOR LUCRARE: S.L.DR. IOANA MUNTEANU***

ISBN: ISBN 978-973-0-38231-0

*Toate drepturile rezervate. Niciun material din aceasta lucrare nu poate fi total sau parțial reprodus, pastrat într-un sistem pentru modificări sau transmis în orice formă electronică sau mecanică, fotocopiere, înregistrare a materialului fara a fi obținut în prealabil acordul scris din partea autorilor.*

**Prof. Dr. Arghir Oana Cristina, Dr. Baltă Madălina, Dr. Bălțeanu Mara, Dr. Cazacu Anca Cristina, Dr. Ciomaga Mirela, Dr. Cioran Nicoleta Valentina, Dr. Coriu Roxana, Prof. Dr. Danteș Elena, Dr. Dincă Mihaela, Dr. Dragomir Antonela, Dr. Dragoș Mădălina, Dr. Dumitrescu Spiridon, Dr. Grecu Victor Ionel, Dr. Ibraim Elmira, Dr. Macavei Tania Carmen, Dr. Mahler Beatrice, Dr. Mihăilescu Daniela, Dr. Moisoiu Adriana, Dr. Munteanu Ioana, Dr. Nedelcu Elena Ramona, Dr. Nedelea Adelina, Dr. Pleșiță Andreea, Dr. Popa Cristian George, Dr. Popa Cristina, Dr. Popa Dan-Nicolae, Dr. Popescu Georgeta Gilda, Biolog Popescu Oana, Dr. Tabacu Emilia, Dr. Tudorache Mirela, Dr. Adriana Socaci, Dr. Șerban Teoibaș Carmen, Dr. Vâlceanu Daniela**

**GHID METODOLOGIC  
DE IMPLEMENTARE A PROGRAMULUI NAȚIONAL DE PREVENIRE,  
SUPRAVEGHERE ȘI CONTROL AL TUBERCULOZEI ȘI ALTOR  
MICOBACTERIOZE**

**București 2023**

Acest ghid este menit să ofere îndrumare profesioniștilor în domeniul serviciilor de sănătate cu privire la gestionarea cazurilor cu tuberculoză sensibilă (TB-DS) și alte micobacterioze și a fost elaborat cu sprijinul unor specialiști în domeniu menționați în ordine alfabetică:

1. Prof. Dr. Arghir Oana Cristina, disciplina de pneumoftiziologie, departamentul 4 - discipline clinice medicale II, Facultatea de Medicină, Universitatea Ovidius din Constanța,
2. Dr. Baltă Madălina, medic primar pneumolog, coordonator tehnic județean PNPSCT Ialomița
3. Dr. Bălțeanu Mara, medic primar pneumolog, doctor în științe medicale, șef lucrări Facultatea de Medicina Universitatea Titu Maiorescu București
4. Dr. Cazacu Anca Cristina medic primar pneumolog, coordonator tehnic județean PNPSCT Institutul de Pneumoftiziologie Marius Nasta
5. Dr. Ciomaga Mirela, medic primar Pneumolog, coordonator tehnic județean PNPSCT Botoșani
6. Dr. Cioran Nicoleta Valentina, medic specialist sănătate publică, asistent universitar UMF Carol Davila, coordonator departament supraveghere, evaluare și monitorizare TB, UATM-PNPSCT; București
7. Dr. Coriu Roxana, medic primar laborator, expert laboratoare TB UATM-PNPSCT
8. Prof. Dr. Dantes Elena, medic primar pneumolog, doctor în științe medicale, Facultatea de Medicină, Universitatea Ovidius din Constanța,
9. Dr. Dincă Mihaela, medic primar pneumolog, coordonator tehnic județean PNPSCT Ilfov
10. Dr. Dragomir Antonela, medic primar pneumolog, asistent universitar UMF Carol Davila București
11. Dr. Dragoș Mădălina, medic primar pneumolog, coordonator tehnic județean PNPSCT Maramureș
12. Dr. Dumitrescu Spiridon, medic primar pneumolog, coordonator tehnic județean PNPSCT Călărași
13. Dr. Grecu Victor Ionel, medic primar pneumolog, doctor în medicină, coordonator tehnic județean PNPSCT Dolj
14. Dr. Ibrahim Elmira, cercetător științific gr. II, medic primar pneumolog, doctor în medicină, coordonator activitate cercetare Institutul de Pneumoftiziologie "Marius Nasta "
15. Dr. Macavei Tania Carmen, medic primar pneumolog, doctor în științe medicale, coordonator tehnic județean PNPSCT Brașov
16. Dr. Mahler Beatrice, medic primar pneumolog, doctor în științe medicale , Sef lucrări UMF Carol Davila București
17. Dr. Mihăilescu Daniela, medic primar pneumolog responsabil pediatrie TB UATM-PNPSCT
18. Dr. Moisoiu Adriana, medic primar medicină de laborator , doctor în științe medicale, coordonator laboratoare TB UATM-PNPSCT
19. Dr. Munteanu Ioana, medic primar pneumolog, doctor în științe medicale, coordonator UATM-PNPSCT la nivel național , Sef lucrări Facultatea de Medicină, Universitatea Titu Maiorescu București
20. Dr. Nedelcu Elena Ramona, medic primar pneumolog, expert monitorizare evaluare UATM-PNPSCT
21. Dr. Nedelea Adelina, medic primar pneumolog, coordonator tehnic județean PNPSCT Teleorman
22. Dr. Pleșiță Andreea, medic primar pneumolog, medic coordonator DPF SECTOR 5 București
23. Dr. Popa Cristian George, medic primar pneumolog, coordonator departament managementul medicamentului UATM-PNPSCT București
24. Dr. Popa Cristina, medic primar pneumolog, expert MDR în cadrul UATM-PNPSCT București
25. Dr. Popa Dan-Nicolae, medic primar pneumolog, coordonator tehnic județean PNPSCT Vâlcea

26. Dr. Popescu Georgeta Gilda, medic primar pneumolog, doctor în științe medicale, expert NTB Romania, Conf. Univ. Facultatea De Medicină Universitatea Titu Maiorescu București
27. Biolog principal Popescu Oana, Șef laborator bacteriologie Institutul de Pneumoftiziologie "Marius Nasta"
28. Dr. Tabacu Emilia, medic primar pneumolog, doctor în științe medicale, responsabil medical în cadrul UATM-PNPSCT
29. Dr Tudorache Mirela, medic primar pneumolog, coordonator tehnic județean PNPSCT București
30. Dr. Adriana Ioana Sorete Arbore, medic primar pneumolog, doctor în științe medicale, coordonator tehnic județean PNPSCT Iași
31. Dr . Adriana Socaci , medic primar pneumolog , coordonator tehnic județean PNPSCT Timiș
32. Dr. Șerban Teoibaș Carmen, medic primar pneumolog , medic coordonator DPF SECTOR 4 București
33. Dr. Vâlceanu Daniela, medic primar sănătate publică și management sanitar, doctor în medicină (PHD)

## CUPRINS

Introducere	8
<b>PARTEA A- I- A – ORGANIZAREA ȘI FUNCTIONAREA PROGRAMULUI NAȚIONAL DE PREVENIRE SUPRAVEGHERE ȘI CONTROL AL TUBERCULOZEI .</b>	9
Scopul și obiectivele PNPSCT	9
Organizarea Programului Național de Prevenire, Supraveghere și Control al TB	9
Managementul cazurilor de tuberculoză	10
Managementul medicamentelor antituberculoase	18
Depistarea tuberculozei	20
Ancheta epidemiologică	22
Prevenția tuberculozei	22
Controlul transmiterii tuberculozei	24
Managementul circuitului informațional	24
Monitorizarea și evaluarea programului	27
Supervizarea	27
Cercetarea	29
Cadrul legislativ pentru controlul tuberculozei	30
<b>Partea A- II - A – MANAGEMENTUL CLINIC AL PACIENTULUI CU TUBERCULOZĂ</b>	31
Diagnosticul tuberculozei	31
Diagnosticul tuberculozei pulmonare	31
Diagnosticul tuberculozei chimiorezistente și în special TB MDR/XDR	35
Diagnosticul asocierii morbide TB-HIV/SIDA	35
Diagnosticul tuberculozei extrapulmonare	35
Diagnosticul tuberculozei la copil	35
Tratamentul tuberculozei	36
Particularități de tratament a unor forme speciale de tuberculoză extrapulmonară	40
Tratamentul tuberculozei sensibile în situații speciale	40
Tratamentul tuberculozei cu germeni rezistenți la medicamentele antituberculoase	42
Tratamentul tuberculozei la copil	43
Monitorizarea tratamentului	43
Reacțiile adverse și interacțiunea cu alte medicamente	44
Intervenții pentru schimbarea comportamentelor	44
<b>PARTEA A- III - A MANAGEMENTUL INFECȚIEI TUBERCULOASE LATENTE (ITBL)</b>	46
Diagnosticul infecției tuberculoase latente	46
Tratamentul infecției tuberculoase latente	48
<b>PARTEA A- IV – A MANAGEMENTUL MICOBACTERIOZELOR</b>	50
Diagnosticul micobacteriozelor	50
Tratamentul micobacteriozelor	52
<b><u>Bibliografie selectivă</u></b>	53

- Anexa 1: Fișa postului - coordonator al DPF teritorial
- Anexa 2: DPF din România pe Euro-Regiuni și pe județe
- Anexa 3: Situația spitalelor și secțiilor PNF în România pe Euro-Regiuni și pe județe
- Anexa 4: Rețeaua națională de laboratoare pentru diagnosticul bacteriologic al TB
- Anexa 5: Fișa postului – șef laborator bacteriologie TB
- Anexa 6 : Clasificarea laboratoarelor de bacteriologie TB
- Anexa 7: Fișa postului - coordonator tehnic județean al PNPSCT
- Anexa 8: Atribuțiile coordonatorului DSP
- Anexa 9: Fișa postului coordonatorului UATM-PNPSCT
- Anexa 10: Definiția cazului de tuberculoză
- Anexa 11: Anunțarea, înregistrarea, declararea, infirmarea, decesul și transferul cazurilor, registrul de tuberculoză
- Anexa 11A: Fișa de anunțare a cazului de tuberculoză
- Anexa 11B: Fișa de anunțare a cazului de tuberculoză rezident în altă țară
- Anexa 11C: Fișa de anunțare a infirmării cazului de tuberculoză
- Anexa 11D: Fișa de anunțare a decesului pacientului cu tuberculoză
- Anexa 11E: Formular pentru transferul bolnavilor între DPF
- Anexa 12: Fișa de evaluare a tratamentului antituberculos
- Anexa 13: Instrument de estimare și monitorizare a consumurilor și stocurilor de medicamente
- Anexa 14: Fișă pentru ancheta epidemiologică
- Anexa 15: Tehnica vaccinării BCG
- Anexa 16: Protocolul privind managementul cazului de RAPI la vaccin BCG
- Anexa 17: Indicatorii utilizați la monitorizarea și evaluarea PNPSCT
- Anexa 18: Chestionar privind diagnosticul cazurilor de tuberculoză înregistrate în anul...
- Anexa 19: Chestionar privind tratamentul cazurilor de tuberculoză înregistrate în anul ...
- Anexa 20: Recoltarea produselor biologice
- Anexa 21: Formularul pentru solicitare/raportare examen bacteriologic pentru TB
- Anexa 22: Formularul pentru solicitare/raportare examen teste genetice pentru TB
- Anexa 23: Formularul pentru solicitare/raportare test genetic LPA, identificare tulpină
- Anexa 24: Cerere ABG serie I(HIN+RMP)
- Anexa 25: Cerere ABG serie II extinsă/LNR
- Anexa 26: Formularul pentru rezultatul antibiogramei la *Mycobacterium tuberculosis*
- Anexa 27: Algoritm de diagnostic al tuberculozei
- Anexa 27A: Circuitul pacientului tb în ambulator
- Anexa 27B: Algoritm de abordare a pacientului în ambulator
- Anexa 27C: Algoritm de diagnosticul de laborator al TB

- Anexa 28: Registrul de laborator
- Anexa 29: Fișa de reacții adverse (RA)
- Anexa 30: Fișa de tratament al tuberculozei
- Anexa 31: Reacțiile adverse și interacțiunea cu alte medicamente
- Anexa 32: Ideile principale pentru discuția cu pacienții la diferite momente ale tratamentului și în situații particulare
- Anexa 33: Testul cutanat la tuberculină - tehnică și interpretare
- Anexa 34: Testele Interferon Gamma Releasing Assays (IGRAs)
- Anexa 35: Algoritm de diagnostic al ITBL la pacienții supuși terapiei biologice
- Anexa 36: Fișa pentru tratament profilactic (chimioprofilaxie)
- Anexa 37: Clasificarea speciilor NTM și regimurile terapeutice
- Anexa 38: Registrul de tuberculoză
- Anexa 39: Codificarea tuberculozei pentru concediile medicale conform clasificării internaționale OMS

## **ABREVIERI**

ABG	Antibiograma
ACSM	Advocacy, Comunicare și Mobilizare Socială
AE	Anchetă epidemiologică
BAAR	Bacili acido-alcool-rezistenți
BCG	Bacili Calmette-Guérin
C	Cultura pentru micobacterii
CAM	Colegiul Asistenților și Moașelor
CF	Colegiul Farmaciștilor
CJAS	Casa Județeană de Asigurări de Sănătate
Cl	Claritromicină
CM	Colegiul Medicilor
CNAS	Casa Națională de Asigurări de Sănătate
CNSCBT	Centrul Național de Supraveghere și Control al Bolilor Transmisibile
CNSISP	Centrul Național de Statistică și Informatică în Sănătate Publică
Cs	Cicloserină
Cr	Cronic
CTJ	Coordonator Tehnic Județean
ANPS	Agencia națională pentru programe de sănătate
DPF	Dispensar de Pneumoftiziologie
DSPCSP	Direcția de Sănătate Publică și Control în Sănătate Publică
DSPJ/ DSPMB	Direcția de Sănătate Publică Județeană/ Direcția de Sănătate Publică a Municipiului București
	Rezistență la medicamentele antituberculoase
DR	
ECDC	Centrul European pentru Prevenirea și Controlul Bolilor Transmisibile
EMB, E	Etambutol
FQ	Fluorochinolonă (fluoroquinolone)
GFATM	Fondul Global de Luptă împotriva HIV/SIDA, Tuberculozei și Malariei
IEC	Informare, Educare, Comunicare
IG	Incidența globală
IGRA <sub>s</sub>	Interferon-Gamma Release Assays
IPMN	Institutul de Pneumoftiziologie „Marius Nasta“
INH, H	Izoniazidă
ISTC	Standardele Internaționale pentru Îngrijirea Tuberculozei
KM, K	Kanamicină
LNR	Laborator Național de Referință
LRR	Laborator Regional de Referință
M	Examenul microscopic pentru evidențierea BAAR
MAC	Mycobacterium avium complex
MAI	Ministerul Afacerilor Interne
MAN	Ministerul Apărării Naționale
MDG	Millenium Development Goals
MDR	Rezistență cel puțin la INH și RMP
MF	Medici de Familie
MJ	Ministerul Justiției
NTM	Micobacterii netuberculoase (NTM = Non Tuberculous Mycobacterium)



MP	Morfopatologie
MS	Ministerul Sănătății
MT	Mycobacterium tuberculosis
OMS	Organizația Mondială a Sănătății
ONU	Organizația Națiunilor Unite
PAS	Acid paraaminosalicilic
PCR	Polymerase-Chain-Reaction (reacția de polimerizare în lanț)
PNPSCT	Programul Național de Prevenire, Supraveghere și Control al Tuberculozei
PNF	Pneumoftiziologie
QFT	QuantiferonTB
RAI	Riscul anual de infecție
RAPI	Reacții adverse post-vaccinale indesezirabile
RMP, R	Rifampicină
SM, S	Streptomycină
SNCRR	Societatea Națională de Crucie Roșie din România
SRP	Societatea Română de Pneumologie
TB	Tuberculoza
TB DR	TB cu germeni rezistenți
TB DS	TB cu germeni chimiosensibili
TB MDR	TB cu microorganisme rezistente cel puțin la INH și RMP
TB XDR	TB cu rezistență cel puțin la HIN, RMP, Q și injectabil de linia a II-a
Tessy	The European Surveillance System
TME	Tuberculosis Monitoring and Evaluation – Raport anual către OMS
TCT	Testul cutanat la tuberculină
UATM	Unitatea de Asistență Tehnică și Management
UE	Uniunea Europeană
WHO	World Health Organization (OMS)

## INTRODUCERE

În România, Ministerul Sănătății consideră tuberculoza (TB) o problemă majoră de sănătate publică și ca urmare activitățile antituberculoase (anti-TB) prevăzute în Programul Național de Prevenire, Supraveghere și Control al Tuberculozei (PNPSCT) – diagnosticul și tratamentul bolnavilor de TB, controlul contacturilor acestora, tratamentul preventiv, activitățile de informare, educare, comunicare – sunt gratuite.

*Documentul de față a fost elaborat pe baza strategiilor în domeniul controlului tuberculozei-TB elaborate de ECDC și OMS.*

Prioritățile și acțiunile politicii de control TB în România se corelează cu *Strategia End TB 2016-2035 a Regiunii OMS Europa*. Planul de acțiune a identificat 3 ținte principale pentru regiune:

- Reducerea cu 35% a deceselor cauzate de TB;
- Reducerea cu 25% a cazurilor de tuberculoză;
- Rata de succes a tratamentului de 75% la pacienții cu TB MDR.

Răspunsul sistemului de sănătate din România pentru reducerea poverii TB este realizat prin PNPSCT și se desfășoară conform Strategiei Naționale de Control al Tuberculozei în România 2015 – 2020, aprobată prin HG nr. 121/2015 iar următoarea Strategie TB va ghida acțiunile naționale pentru eliminarea tuberculozei până în 2035. În acest sens, strategia stabilește scopuri și obiective care să permită continuarea eforturilor de control al TB întreprinse până acum și oferă un cadru pentru schimbări profunde care să accelereze progresul și să răspundă în mod cuprinzător nevoilor pacienților.

Scopul strategiei este de a reduce mortalitatea și morbiditatea TB, protejând în același timp gospodăriile afectate de TB împotriva sărăciei.

***Dirjecțiile strategice, în conformitate cu Strategia End TB, sunt următoarele:***

1. Îmbunătățirea prevenției, depistării precoce și tratamentului TB în România
2. Un mediu favorabil pentru prevenirea, îngrijirea și tratarea TB.
3. Asigurarea disponibilității informațiilor corecte și reale pentru a monitoriza, a evalua progresele înregistrate și a furniza dovezi care să susțină procesul decizional.

**Date epidemiologice :** deși în România incidența globală (IG) a TB (cazuri noi și recidive) este de departe cea mai mare din UE și una dintre cele mai mari din regiunea Europa a OMS, aceasta a scăzut în ultimii ani de la un maximum de 142,2‰ în anul 2002, la 37,3‰ în anul 2020 (Baza națională de date TB, actualizată pentru raportarea TESSY 2021). Mortalitatea a scăzut de la 10,3‰ în anul 2002 la 3,5‰ în anul 2020. Rata de succes terapeutic la cazurile noi, pulmonare, confirmate bacteriologic se menține crescută la valori de peste 80% în ultimii 20 de ani (baza națională de date TB actualizată pentru TESSY 2021). Din păcate, în România nu se înregistrează aceleași rezultate favorabile în tratamentul-TB cu germeni rezistenți, unde rata de succes terapeutic este sub 50% -39.1% pentru cazurile TB-DR pulmonare înregistrate în anul 2018 (baza națională de date TB actualizată pentru TESSY 2021). Așa cum reiese din dinamica indicatorilor sus-menționați TB cu germeni sensibili are un trend net descendent la noi în țară, dar pandemia covid -19 a dus la scăderea artificială a numărului de cazuri. De aceea, scăderea marcată a incidenței trebuie privită cu prudență și trebuie menținute eforturile privind diagnosticul și tratamentul TB în România.

## PARTEA A-I-A

### ORGANIZAREA ȘI FUNCȚIONAREA PROGRAMULUI NAȚIONAL DE PREVENIRE SUPRAVEGHERE ȘI CONTROL AL TUBERCULOZEI.

#### 1. SCOPUL ȘI OBIECTIVELE PNPSCT

**Scop:** reducerea mortalității, morbidității și transmiterii TB până în anul 2050, astfel încât această maladie să nu mai reprezinte o problemă națională de sănătate publică.

**Obiective:** pentru atingerea scopului, PNPSCT își stabilește următoarele obiective :

- Reducerea ratei de mortalitate cauzate de TB în comparație cu 2015 (1059– 4,8‰ conform PNPSCT ) cu 75% până în 2025 și cu 90% până în 2035.
- Reducerea ratei de incidență TB în comparație cu 2015 (71.7/100.000 – conform PNPSCT) cu 50% până în 2025 și cu 80% până în 2035.
- Să nu existe familii afectate de costuri catastrofale cauzate de TB până în 2035.

**Activități propuse** pentru atingerea scopului și obiectivelor :

1. asigurarea accesului universal la tehnici rapide pentru diagnosticul TB și identificarea profilului de rezistență;
2. diagnosticarea a cel puțin 85% din cazurile estimate de TB;
3. atingerea ratei de succes terapeutic de 90% la cazurile noi de TB pulmonară confirmate bacteriologic;
4. atingerea ratei de succes terapeutic de 75% la cazurile noi de TB MDR;
5. reducerea ratei de mortalitate prin tuberculoză până la 1 ‰;
6. menținerea trendului descendent al incidenței globale a TB .

#### 2. ORGANIZAREA PROGRAMULUI NAȚIONAL DE PREVENIRE, SUPRAVEGHERE ȘI CONTROL AL TUBERCULOZEI

PNPSCT este coordonat din punct de vedere tehnic de Institutul de Pneumoftiziologie Marius Nasta (IPMN), beneficiind de consilierea de specialitate a ECDC și OMS.

Funcționarea PNPSCT este asigurată de o structură organizată ierarhic pe 3 nivele, fiecare nivel având atribuții și relații funcționale bine stabilite în vederea realizării scopului și obiectivelor Programului.

**I. Primul nivel** este constituit din:

1. *rețeaua de asistență medicală primară* (medici de familie/medici din cabinetele medicale din unitățile de învățământ) care au atribuții specifice în colaborare cu medicii pneumologi din rețeaua PNPSCT a MS și a celorlalte ministere cu rețele proprii de servicii de sănătate.
2. *dispensarele de pneumoftiziologie teritoriale* (DPF), disponibile în fiecare județ și câte unul în fiecare sector al Municipiului București. Ministerele cu rețea sanitară proprie au și ele DPF. Acestea constituie structura sanitară de bază în coordonarea problemelor de supraveghere și control ale TB în teritoriul arondat;
3. *unitățile sanitare cu paturi*: Compartimentele și secțiile care tratează pacienți cu TB din structura spitalelor , centrele de excelență TB MDR, compartimentele TB MDR;

4. *rețeaua de laboratoare de bacteriologie TB (Care include și compartimentele TB din cadrul Laboratoarelor de Analize Medicale din unele spitale).*

### **I.1 Rețeaua de medicină primară**

Medicii de familie (MF) și medicii din cabinetele medicale din unitățile de învățământ au următoarele **obligații**:

- a) identifică și trimite cazurile suspecte de tuberculoză pentru consult de specialitate la DPF la care este arondat pacientul după domiciliul său real, conform reglementărilor legale în vigoare;
- b) înregistrează într-un registru special cazurile suspecte de tuberculoză și urmăresc efectuarea de către acestea a consultului de specialitate indicat la DPF;
- c) participă, în colaborare cu medicul specialist din DPF, la efectuarea anchetei epidemiologice și implementarea măsurilor necesare la depistarea cazurilor de TB iar în cazul focarelor TB (cel puțin 3 cazuri), împreună cu medicul epidemiolog din DSPJ;
- d) asigură, în colaborare cu medicul pneumolog, tratamentul profilactic pentru contactii cazurilor contagioase pentru grupa de vârstă 0-19 ani, precum și pentru alte categorii de persoane cu risc crescut de îmbolnăvire prin TB: infecție HIV, imunodeficiențe congenitale, boli sau stări cu deficit imun permanent sau temporar, tratamente imunosupresive, corticoterapie de durată, citostatice, etc;
- e) asigură administrarea sub directă observare a tratamentului prescris de medicul pneumolog la bolnavii cu TB înscrși pe liste sau aflați în teritoriul pe care îl au arondat epidemiologic .
- f) desfășoară activități de IEC în domeniul TB pentru pacienți și familiile acestora .

**I.2 Dispensarul de pneumoftiziologie** este încadrat cu un număr variabil de medici pneumologi și de cadre medii sanitare. DPF asigură servicii medicale unui teritoriu cu o populație de peste 50.000 de locuitori, fiind responsabil pentru aplicarea și monitorizarea PNPSCT în teritoriul arondat.

*DPF au următoarele **obligații** :*

- a) asigură depistarea cazurilor de tuberculoză prin: controlul simptomatichilor respiratori și suspecțiilor TB prin examen clinic, radiografie toracică și, după caz, examen spută - teste genetice și cultură.
- b) asigură controlul contactilor TB și al altor grupuri cu risc crescut de TB prin examen clinic, radiografie toracică, iar la copii suplimentar prin TCT la PPD (test cutanat la tuberculină);
- c) asigură, în colaborare cu medicul de familie, tratamentul profilactic prin autoadministrare pentru contactii cazurilor contagioase, la grupa de vârstă 0-19 ani, precum și pentru alte categorii de persoane cu risc crescut de îmbolnăvire prin TB (cu infecție HIV, imunodeficiențe congenitale, boli sau stări cu deficit imun permanent ori temporar, tratamente imunosupresive, cortizonice, citostatice).
- d) asigură inițierea , monitorizarea și administrarea tratamentului continuu, complet și de bună calitate, sub directă observare a bolnavilor cu-TB care au domiciliul real în teritoriul arondat epidemiologic și care nu au criteriile de internare, în conformitate cu criteriile din prezentul Ghid
- e) asigură recoltarea de probe biologice (Hemoleucogramă, VSH, TGO, TGP, uree, creatinină, glicemie, HIV) pacienților pentru care se decide inițierea tratamentului în ambulator
- f) asigură administrarea tratamentului inițiat în ambulator în perioada de contagiune și izolare a pacientului TB (minim 3 săptăm ) și la pacientul nedepasabil ; asistenta medicală din dispensar va efectua săptămânal vizite la domiciliul pacientului pentru a distribui medicația și a identifica și monitoriza eventualele reacții adverse utilizând mașina de program sau altă modalitate de deplasare deja agreată la nivel de dispensar. În aceeași perioadă de risc epidemiologic medicul pneumolog se poate deplasa la domiciliul pacientului, dacă starea acestuia o impune.
- g) asigură managementul reacțiilor adverse la tratament pentru pacienții care nu au criteriile de

internare

- h) colaborează cu medicii de familie și supervizează activitatea acestora în depistarea TB și administrarea tratamentului sub directă observare;
- i) efectuează, în colaborare cu medicul de familie, investigația epidemiologică și asigură implementarea măsurilor necesare atunci când se descoperă un caz de TB;
- j) participă, în colaborare cu medicul epidemiolog din DSPJ și cu medicul de familie, la investigația epidemiologică și implementarea măsurilor necesare în focarele de TB cu minimum 3 cazuri din colectivități ;
- k) estimează necesarul de materiale sanitare specifice și nespecifice pentru examene bacteriologice, biologice (analize de laborator) și radiologice necesare derulării programului;
- l) declară, monitorizează și evaluează cazul de TB ; introduce datele în Registrul electronic național al cazurilor de TB ; notifică medicului de familie cazurile TB în tratament, asigură împreună cu acesta monitorizarea lor și administrarea tratamentului.
- m) raportează, conform reglementărilor în vigoare, datele statistice specifice și indicatorii de derulare ai programului către DSPJ și a municipiului București ;

DPF are un *medic coordonator* de dispensar, numit de către managerul unității sanitare respective din rândul medicilor încadrați, la *propunerea coordonatorului tehnic județean al PNPSCT*. Fișa postului coordonatorului de dispensar este conformă cu normele de aplicare a programului prevăzută în **anexa 1** la prezentul Ghid metodologic.

**I.3 Compartimentele și secțiile care tratează pacienți cu TB din structura spitalelor** care derulează Programul asigură izolarea, diagnosticul și tratamentul cazurilor TB care au criteriile de internare . Medicii din spitale și secții au **obligatia** de a trimite ”*Fișa de anunțare a cazului Tuberculoză*” prevăzută în anexa 11A, în primele 48 de ore de la diagnostic către DPF de care aparține teritorial pacientul conform domiciliului real declarat de către acesta .

Cazurile suspecte de tuberculoză identificate în alte unități medicale publice sau private inclusiv serviciile de boli infecțioase sunt îndrumate către DPF conform domiciliului real declarat de către acesta.

Tratamentul TB este gratuit pentru toți bolnavii, iar medicamentele antiTB sunt furnizate atât pentru spitale, cât și pentru DPF prin farmaciile cu circuit închis.

Pentru îngrijirea pacienților cu TB-DR funcționează două centre de tratament și îngrijire a bolnavilor de acest tip la București și la Bisericani (jud. Neamț) și compartimente MDR , la nivelul unor unități sanitare de profil, care trebuie să respecte metodologia din Ghidul național de management al cazurilor de tuberculoză chimiorezistentă aprobat prin OMS 1701/2020 publicat în MO nr.917/8.10.2020.

Situația DPF, precum și situația Compartimentelor și secțiilor care tratează pacienți cu TB din structura spitalelor , din România pe Euro-Regiuni și pe județe sunt prevăzute în **anexa 2 și anexa 3** la prezentul Ghid metodologic. Datele de corespondență cu DPF pot fi descarcate de pe site-ul IPMN link : <https://marius-nasta.ro/programul-national-de-prevenire-supraveghere-si-control-al-tuberculozei-pnpsct/>

**I.4 Rețeaua laboratoarelor de bacteriologie TB** este prevăzută în **anexa 4** - la prezentul Ghid metodologic

În România există laboratoare de bacteriologie între care sunt stabilite relații de colaborare, toate contribuind la realizarea obiectivelor PNPSCT.

Existența rețelei laboratoarelor permite:

- a) aplicarea tehnicilor standardizate recomandate de PNPSCT la nivelul întregii țări;

- b) asigurarea unor investigații speciale disponibile numai în laboratoarele specializate (ex. testarea sensibilității tulpinilor la medicamentele anti-TB, teste genetice, identificarea speciilor de micobacterii);
  - c) obținerea informațiilor necesare planificării și evaluării activității la toate nivelurile;
  - d) obținerea informațiilor privind activitatea de diagnostic și identificarea eventualelor deficiențe, cu corectarea lor;
  - e) aprecierea gradului de confirmare bacteriologică (indicator de performanță pentru programul TB)
  - f) asigurarea controlului intern și extern al calității diagnosticului bacteriologic.
- Fiecare laborator TB este condus de un șef de laborator; fișa postului șefului de laborator bacteriologie TB este prevăzută în **anexă 5** la prezentul Ghid metodologic

Volumul optim al examinărilor microscopice pentru o zi de lucru (pentru un asistent) este, conform recomandărilor OMS, de 20 - 25 produse patologice/zi dacă examinarea se face în microscopie optică și 40-50 pe produse patologice/zi dacă examinarea se face la microscopul cu fluorescență. Cu cât volumul de lucru/zi scade, cu atât crește costul/investigație.

Laboratoarele de bacteriologie TB trebuie să fie acreditate și să efectueze Control Extern de calitate (CEC) cel puțin pentru microscopie și cultură.

**Clasificarea laboratoarelor** în funcție de gradul de competență și complexitatea activităților este detaliată în **anexa 6** la prezentul Ghid metodologic

**II. Al doilea nivel** este reprezentat de:

1. coordonatorul tehnic județean (CTJ) al PNPSCT;
2. epidemiologul județean de la nivelul DSPJ;
3. alte structuri implicate în controlul TB.

**II. 1 Coordonatorul Tehnic Județean (CTJ) al PNPSCT** este medic de specialitate pneumologie nominalizat de către Coordonatorul UATM-PNPSCT și confirmat de DSPJ cu avizul Direcției de specialitate din cadrul MS. CTJ asigură implementarea PNPSCT în teritoriul județului respectiv.

Fișa postului CTJ al PNPSCT este prezentată în **anexa 7** la prezentul Ghid metodologic și este conformă cu normele de implementare a programului

**II. 2 Epidemiologul de la nivelul DSPJ**, cu responsabilități în derularea PNPSCT, este desemnat de către directorul executiv adjunct de sănătate publică.

CTJ și epidemiologul de la nivelul DSPJ cu responsabilități în derularea PNPSCT se află în relații de colaborare și acționează împreună pentru supravegherea epidemiologică a infecției TB în județul respectiv.

**Atribuții specifice** ale acestuia sunt conforme cu normele de implementare a programului și sunt trecute în **anexa 8** la prezentul Ghid metodologic.

### **II. 3 Alte structuri implicate în controlul TB**

MJ, MAPN și MAI au în cadrul rețelelor proprii de servicii de sănătate și compartimente TB în secții de pneumologie. Aceste unități au aceleași responsabilități în aplicarea PNPSCT ca și cele ale MS (anunțarea cazurilor către DPF teritorial).

Având în vedere situația specială și specificitatea sistemului penitenciar, pentru gestionarea cazurilor TB, acestea colaborează cu DPF și DSPJ identificarea cazurilor de TB, efectuarea anchetei epidemiologice, implementarea măsurilor necesare la depistarea cazurilor de TB sau în cazul focarelor TB

În situația specială a îngrijirii cazurilor de TB asociate cu infecția HIV/SIDA, medicii pneumologi colaborează cu specialiștii din Centrul Regional HIV/SIDA unde sunt înregistrați pacienții, conform Protocolului comun de colaborare între PNPSCT și Programul HIV/SIDA.

**III. Al treilea nivel** este reprezentat de:

**III.1. Unitatea de Asistență Tehnică și Management (UATM)** conform ordinul nr. 793/2017 pentru modificarea cap. 2 din Ghidul metodologic de implementare a PNPSCT, aprobat prin OMS nr. 1.171/2015, care stipulează că UATM - PNPSCT este desemnată de către MS ca structură fără personalitate juridică în cadrul Institutului de Pneumoftiziologie «Marius Nasta» (IPMN) și este organizată pe următoarele departamente funcționale:

- a) supraveghere-evaluare-monitorizare a PNPSCT, care are în componență și comisiile de supervizare ale PNPSCT și de control TB/HIV-SIDA;
- b) managementul medicamentelor antiTB;
- c) managementul TB cu germeni rezistenți;
- d) rețeaua de laboratoare de bacteriologie TB;
- e) controlul infecției TB;
- f) cercetare operațională;
- g) managementul proiectelor cu finanțare externă nerambursabilă;
- h) informare-educare-comunicare;
- i) instruire metodologică și formare profesională din rețeaua PNPSCT.

**Coordonarea tehnică și metodologică a activităților din cadrul UATM- PNPSCT** este asigurată de un medic de specialitate pneumologie, cu experiență de minimum 5 ani în domeniul tuberculozei, desemnat drept coordonator național al PNPSCT prin ordin al ministrului sănătății. Fisa postului Coordonatorului UATM-PNPSCT în **anexa 9** la prezentul Ghid metodologic.

Componența UATM - PNPSCT se aprobă prin act administrativ al managerului IPMN pe baza propunerii coordonatorului UATM- PNPSCT cu încadrarea în organigrama prevăzută în Normele tehnice de realizare a programelor naționale de sănătate publică, aprobate prin ordin al ministrului sănătății.

Instituțiile cu responsabilități în implementarea PNPSCT și atribuțiile acestora se modifică conform ordin 793/2017 astfel :

### **III. 2 Institutului Național de Pneumoftiziologie " Marius Nasta" București ca for metodologic:**

1. asigură asistența tehnică și managementul programului la nivel național, în colaborare CTJ
2. colaborează cu coordonatorul național al PNPSCT în problemele strategice de interes național din domeniul prevenirii, supravegherii și controlului TB;
3. participă, prin specialiștii institutului, la desfășurarea activităților în cadrul departamentelor funcționale din structura UATM-PNPSCT;
  - 3.1. instruirii personalului medical pentru aplicarea prevederilor PNPSCT;
  - 3.2. verificării efectuării controlului intern și extern de calitate al laboratoarelor de bacteriologie TB, inclusiv pentru determinarea tulpinilor chimiorezistente;
  - 3.3. organizării și funcționării unui sistem informațional și informatic coerent și eficient pentru supravegherea și controlul morbidității specifice, precum și al cazurilor de TB-DR; ȳ
  - 3.4. realizării depistării, evaluării și administrării tratamentului cazurilor de îmbolnăvire TB-DR;
  - 3.5. organizării vizitelor de supervizare în teritoriu în cadrul Comisiei Naționale de Supervizori

**III. 3 Ministerul Sănătății**, prin direcțiile de specialitate din structura proprie, instituțiile din subordine (DSPJ și a municipiului București, Institutul Național de Sănătate Publică INSP), precum și comisia de pneumologie a MS îndeplinesc atribuții prevăzute prin actele normative în vigoare.

### **III. 4 INSP prin CNSCBT și structurile sale regionale are următoarele atribuții:**

1. monitorizează și evaluează tendința de evoluție a TB la nivel național pe baza indicatorilor epidemiologici trimestriali și anuali transmiși de către UATM-PNPCST din cadrul IPMN.
2. gestionează alertele primite din alte țări, privind persoanele cu cetățenie română și cetățeni străini cu rezidență în România - cazuri/contacti de TB, în colaborare cu DSPJ și a municipiului București și cu rețeaua PNPSCT, prin coordonarea activității de primire/verificare/retroinformare a datelor;
3. monitorizează, la nivel național, focarele cu minimum 3 cazuri din colectivități comunicate de către DSPJ și a municipiului București și măsurile instituite, precum și instituirea măsurilor de control la apariția unui caz de TB-DR într-o colectivitate pe formularul furnizat de CNSCBT;
4. realizează anual analiza epidemiologică descriptivă a focarelor prevăzute la punctul anterior și o trimite, spre informare, MSS– DGAMSP, IPMN și, ca feed-back informațional către DSPJ și a municipiului București . ;.
5. derulează și elaborează programe de perfecționare profesională în domeniul bolilor transmisibile;
6. contractează proiecte de cercetare în domeniul bolilor transmisibile;
7. participă la elaborarea de ghiduri metodologice în domenii de competență .

### **III. 5 Casele de asigurări de sănătate județene și a municipiului București:**

1. încheie contracte cu unitățile cu paturi pentru bolnavi TB internați;
2. încheie convenții cu medicii din DPF pentru eliberarea prescripțiilor medicale, bilete de trimitere pentru investigații, bilete de trimitere pentru internare.

### **III. 6 Alte ministere:**

1. MJ, MApN și MAI , Direcția medicală a SRI - prin rețelele sanitare proprii - asigură integrarea în PNPSCT;
2. Ministerul Educației Naționale - este implicat în activitățile de informare, educare, comunicare.

### **III. 7 Organizații nonguvernamentale: derulează proiecte conexe PNPSCT.**

## **3. MANAGEMENTUL CAZURILOR DE TUBERCULOZĂ**

**Scopul:** Uniformizarea monitorizării epidemiologie a teritoriului într-o unitate de timp

**Obiectiv:** Abordarea unitară a cazurilor în acord cu definițiile actuale internaționale

### **3.1 DEFINIȚII DE CAZ**

**Cazul de TB cu germeni chimio-sensibili (TB-DS)** este bolnavul cu TB confirmată bacteriologic sau histopatologic (HP) sau nu, dar la care pneumologul împreună cu medicul specialist în patologia organului respectiv , în cazul formelor extrapulmonare decide începerea tratamentului antituberculos(**anexa 10**).



***Orice tratament antituberculos, indiferent de localizarea bolii sau de existența unei eventuale coinfecții HIV/SIDA, trebuie instituit numai cu avizul medicului pneumolog/colectivului medical. Medicul pneumolog care a instituit/avizat tratamentul are obligația să anunțe cazul respectiv de TB la DPF pe teritoriul căruia își și are domiciliul real (declarat) pacientul , în vederea înregistrării acestuia***

Anunțarea, Înregistrarea și Declararea, Infirmarea , Decesul și Transferul cazurilor de TB-DS sunt prezentate detaliat și se realizează conform prevederilor **anexei 11** la prezentul Ghid metodologic.

**Anunțarea.** Pentru orice caz de TB- la care se decide începerea tratamentului antiTB se va completa ”Fișa de anunțare a cazului de tuberculoză”, prevăzută în **anexa 11A,B** la prezentul Ghid metodologic, în cel mult 48 ore de la depistarea cazului.

Fișa de anunțare este completată de către medicul care a diagnosticat cazul și/sau care a inițiat tratamentul și este trimisă prin mijloace electronice la DPF pe teritoriul căruia locuiește în fapt bolnavul, indiferent de adresa înscrisă în documentele sale de identitate. Fișa de anunțare trebuie însoțită de o copie a cărții de identitate pentru confirmarea acurateții datelor, transmisă codificat , cu respectarea protecției datelor - GDPR

În fișa de anunțare a cazului, trebuie completat dacă este posibil și numărul de telefon sau adresa de email a pacientului, informații necesare pentru declanșarea anchetei epidemiologice la locul de muncă sau la unitatea de învățământ și în familie.

O copie a Fișei de anunțare a cazului trimisă către DPF pe teritoriul căruia locuiește în fapt bolnavul, unde vor fi notate data expedierii și numărul de ieșire sub care a fost înregistrat documentul în unitatea care transmite - va fi atașată la foaia de observație a pacientului.

### **Declararea și înregistrarea**

După depistarea / primirea fișei de anunțare a unui caz de TB (chiar decedat), dacă pacientul locuiește la adresa comunicată, DPF anunță prin mijloace electronice, în termen de 3 zile de la apariția cazului prin scrisoare medicală (ANEXA 43 CNAS) medicul de familie la care pacientul este înscris , pentru declanșarea investigației epidemiologice . Pacientul este înregistrat atât în Registrul TB al DPF, cât și în Registrul electronic național al cazurilor de tuberculoză.

Cazurile TB sunt raportate lunar și către SIUI-CAS, pentru ca informațiile să fie accesate de DPF, iar CAS să realizeze asigurarea automata a pacienților neasigurați însă intrați în program.

Cazul de TB este definit în **anexa 10** la prezentul Ghid metodologic în funcție de:

- a) localizarea bolii: pulmonară sau extrapulmonară,
- b) istoricul terapeutic (sistem OMS),
- c) confirmarea bacteriologică sau histopatologică (sistem ECDC),
- d) statusul HIV.

În cadrul acestui Program vor fi utilizate ambele tipuri de definiții: OMS și ECDC.

**Fișa de declarare a cazului de TB-DS** – generată de aplicația software – se semnează electronic. Imprimatul face parte din dosarul /plicul pacientului. Circuitul acestor fișe între entitățile implicate în managementul cazului TB este detaliat în capitolul 7. „Managementul Circuitului informațional al pacientului ” al prezentului Ghid.

Dacă pacientul nu locuiește la adresa indicată, se vor face toate demersurile pentru a afla adresa reală. Dacă acesta nu poate fi identificata, cazul va fi totuși înregistrat de către DPF pe raza căruia pacientul a declarat că locuiește și dacă nu se prezintă în timp de 2 luni de la externare va fi evaluat „Pierdut”.

**Infirmarea.** Dacă după înregistrare se constată că diagnosticul de TB activă nu a fost corect, cazul respectiv este infirmat de către medicul pneumolog din DPF care a înregistrat cazul sau altă unitate prin

completarea și transmiterea către DPF a „Fișei de anunțare a înfirmării diagnosticului de TB”, prevăzută în anexa 11C la prezentul Ghid metodologic , cu înregistrarea unui diagnostic valid.

**Decesul.** Dacă după înregistrare are loc decesul unui bolnav cu TB-DS , în termen de maxim 48 ore se completează „Fișa de anunțare a decesului” prevăzută în anexa 11D la prezentul Ghid metodologic, care se trimite DPF. Dacă pacientul nu a fost declarat și 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.

**Transferul.** Dacă un caz după înregistrare își schimbă adresa, până la momentul evaluării, se va opera electronic în aplicație transferul și se vor transmite între DPF formularele prevazute în anexa 11E la prezentul Ghid metodologic.

*Cazurile de TB-DR, sunt discutate în Ghidul național de management al cazurilor de tuberculoză chimioresistentă aprobat prin OMS 1701/2020 publicat în MO nr.917/8.10.2020 și vor fi încadrate într-o categorie de caz TB, conform definițiilor și recomandărilor*

### 3.2 EVALUAREA REZULTATULUI TRATAMENTULUI

Orice caz TB înregistrat va fi evaluat în momentul în care se cunosc toate informațiile necesare evaluării, dar numai după sosirea rezultatului ultimei culturi recoltate (inclusiv ABG dacă a fost solicitată), dar și nu mai târziu de 12 luni de la data declarării. În caz de deces sau abandon survenite anterior sosirii rezultatului ultimei culturi/ABG recoltată ,se va temporiza evaluarea până la sosirea rezultatelor.

În momentul evaluării se completează electronic „Fișa de evaluare a rezultatului tratamentului antituberculos“ prevăzută în **anexa 12** la prezentul Ghid metodologic.

În cadrul noilor definiții se face o distincție clară între două tipuri de pacienți:

- a) Pacienții tratați pentru TB DS;
- b) Pacienții tratați pentru TB DR.

În România circuitul informațional privind înregistrarea pacienților cu TB se face electronic.

**Tabelul I. Categoriile de evaluare a rezultatului tratamentului pentru cazul de tuberculoză tratat cu medicamente de linia I**

Categorie	Descriere
<b>Vindecat (V)</b>	Pacientul cu TB pulmonară confirmat bacteriologic, care a urmat o cură completă de tratament și care este negativ la cultură la sfârșitul tratamentului și cel puțin la încă un control anterior.
<b>Tratament complet (Tc)</b>	Pacientul care a urmat o cură completă de tratament, dar care nu are criteriile pentru a fi evaluat ca vindecat (fie nu a fost confirmat bacteriologic, fie nu are două controale bacteriologice, din care unul la sfârșitul tratamentului și celălalt cu o ocazie anterioară), sau localizarea bolii a fost extrapulmonară.

Categorie	Descriere
<b>Eșec (E)</b>	Cazul care rămâne pozitiv la examenul bacteriologic în cultură sau redevine pozitiv în cultură în luna a 5-a de tratament corect administrat va fi evaluat ca "Eșec". Pacientul va continua tratamentul în fază intensivă până la reluarea schemei pentru "Eșec". Pacienții care sunt identificați cu o tulpina <b>RR/MDR/XDR</b> în orice moment în timpul respectivului episod de tratament sunt evaluați "Eșec"(dupa momentul T0) Cazurile evaluate ca "Eșec" vor fi reînregistrate imediat ca "Retratament pentru eșec" (sau cazuri "Cronice" dacă eșecul a fost constatat în cursul sau la sfârșitul unui retratament) și vor începe o cură de retratament în funcție de rezultatul ABG.
<b>Abandon (A)</b>	Pacientul care a întrerupt tratamentul mai mult de 2 luni consecutive sau mai mult de 20% din totalul prizelor indicate. Pacienții cu întreruperi ale tratamentului mai scurte de 2 luni, și care au pierdut mai puțin de 20% din numărul total al prizelor recomandate, vor recupera prizele omise la sfârșitul fazei de tratament în care acestea au fost înregistrate (omisiuni de doze)
<b>Decedat (D)</b>	Pacientul care decedează din orice cauză în timpul tratamentului pentru TB. La aceste cazuri se va menționa într-o rubrică specială cauza decesului: TB sau altă cauză. Cazurile declarate post-mortem vor fi evaluate ca decese prin TB.
<b>Transferat (T)</b>	Pacientul transferat după înregistrare și declarare, în timpul tratamentului antituberculos, într-un alt DPF pentru continuarea tratamentului.
<b>Pierdut (P)</b>	Pacientul care a abandonat tratamentul și care nu mai este găsit la adresa cunoscută pentru a fi recuperat.
<b>Continuă tratamentul (C)</b>	Pacientul care are o evoluție favorabilă sub tratament, dar care trebuie să continue tratamentul peste 12 luni (TB extrapulmonare, RR/MDR/XDR, polichimiorezistențe).*

**\*Cazurile care rămân pozitive la culturi pe parcursul a 12 luni de la declarare, nu vor fi evaluate "Continuă tratamentul", ci "Eșec" și vor fi redeclarate.**

După declararea ca „**ABANDON**„, conform definițiilor de caz, atitudinea de urmat de către medicul pneumolog poate fi:

1. pentru cazul pozitiv în microscopie: se reînregistrează cazul ca „retratament după abandon” și se începe o nouă cură de tratament;
2. pentru cazul negativ la microscopie - se așteaptă rezultatul la cultură:
  - a) dacă este pozitiv la cultură: se reînregistrează ca „retratament după abandon” și se începe o nouă cură de tratament;
  - b) dacă este negativ la cultură și nu are alte criterii de activitate a bolii: se menține în observație prin control bacteriologic trimestrial timp de 1 an și ori de câte ori e nevoie; dacă se pozitivează în microscopie sau cultură se reînregistrează ca „retratament după abandon” și se începe un nou tratament.

#### 4. MANAGEMENTUL MEDICAMENTELOR ANTITUBERCULOASE

**Scop:** Asigurarea neîntreruptă a medicamentelor de calitate pentru toți bolnavii cu TB .

**Obiective :**

1. Îmbunătățirea proceselor de achiziție și utilizare a medicamentelor antituberculoase .
2. Folosirea de instrumente eficiente de monitorizare a consumurilor și stocurilor de medicamente

Managementul medicamentelor presupune patru etape:

**Selecția** – reprezintă alegerea unor medicamente de calitate, eficiente și cu dozaje adecvate. Se preferă în general produse cu dozaj mare pe unitate terapeutică și combinații în doze fixe. În România, selecția medicamentelor antituberculoase este responsabilitatea PNPSCT și se face conform recomandărilor OMS și ECDC; propunerile sunt înaintate prin intermediul Comisiei de Pneumologie către MS pentru introducerea pe lista C2 a sublistei C din Anexa la HG nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate.

**Procurarea** – constă în cuantificarea necesarului de medicamente, alegerea metodei de procurare, organizarea tipului de achiziție (pentru buna funcționare a PNPSCT, metoda optimă de achiziție este prin *licitație centralizată*), stabilirea clauzelor contractuale, asigurarea respectării termenilor contractului de către furnizori și asigurarea calității medicamentelor.

Achiziția de medicamente se face în conformitate cu prevederile actelor normative care reglementează achiziția centralizată de medicamente de către Ministerul Sănătății .

**Distribuția** – include proceduri vamale în cazul medicamentelor importate, controlul stocului, managementul rezervelor și livrarea medicamentelor din depozitele de medicamente către furnizorii de servicii de sănătate. În urma încheierii contractelor subsecvente acordului cadru dintre MS și operatorii economici, obligația distribuției de medicamente îi revine furnizorului.

**Utilizarea** – diagnosticare, prescriere, administrare și consum corect al medicamentului. Cele mai multe dintre medicamentele antituberculoase (mai ales cele de linia I) sunt utile numai pentru tratamentul TB.

Achiziția medicamentelor în cadrul PNPSCT se face de către unitățile sanitare, în limita bugetului alocat, prin încheierea contractelor subsecvente la acordurile – cadru încheiate de MS. Sumele prevăzute cu această destinație sunt asigurate din bugetul MS. Eliberarea medicamentelor se face prin farmaciile cu circuit închis ale unităților sanitare, pe bază de condică, atât pentru tratamentul spitalicesc cât și pentru cel ambulatoriu.

Medicul pneumolog din ambulatoriu recomandă schema de tratament și prescrie lunar medicamentele pentru bolnavii aflați în tratament și săptămânal sau ori de câte ori este nevoie pentru bolnavii care intră în tratament.

În cazul pacienților care primesc tratamentul la nivelul DPF, medicamentele sunt păstrate în camera de tratament și administrate de cadrele medicale special instruite din DPF.

Pentru pacienții care nu pot urma tratament direct observat la nivelul DPF din diverse cauze, acesta este administrat sub directă observare de către o persoană special instruită care își asumă responsabilitatea corectitudinii administrării (membri ai familiei, învățători, preoți, asistenți sociali din comunitate, asistenți medicali comunitari) sau de către medicul de familie.

Medicul de familie ridică lunar, personal sau prin intermediul unui delegat, de la DPF, medicamentele antiTB-pentru bolnavii pe care îi are în tratament. Le păstrează în cabinet, în plicuri individuale și le administrează sub directă observație, consemnând administrarea fiecărei doze în fișa de

tratament. La încheierea tratamentului, fișa de tratament completată cu fiecare doză administrată, va fi returnată DPF.

Pentru observarea directă a tratamentului antiTB se accepta și chiar se recomandă în contextul epidemiologic actual forme alternative, la distanță: videotelefonie, monitorizare prin alte programe informatice bazate pe internet, etc

Medicamentele antiTB necesare realizării tratamentului profilactic (chimioprofilaxiei) la persoanele cu risc se achiziționează prin aceeași procedură ca și medicația pentru tratamentul curativ.

Unitățile sanitare care derulează programul au obligația gestionării eficiente a mijloacelor materiale și bănești, a organizării evidenței contabile a cheltuielilor și a evidenței nominale a beneficiarilor acestuia, pe baza codului numeric personal.

### **Monitorizarea și raportarea consumului de medicamente**

*Pentru realizarea unui bun management de program sunt necesare:*

- a) înregistrarea datelor privind medicamentele consumate de către pacienții tratați în cadrul programului;
- b) monitorizarea stocurilor de medicamente antiTB din farmaciile care deservește unitățile de PF.

Sistemul de monitorizare a consumului de medicamente antiTB reprezintă un sistem informațional complex, care include colectarea datelor, procesarea lor și asigurarea feedbackului.

Datele pe baza cărora se face analiza comenzilor și a consumurilor de medicamente au drept sursă raportările trimise de către unitățile medicale din rețeaua PNPSCT.

Pentru o estimare rațională a necesarului de medicamente se recomandă utilizarea aplicației electronice în format Excel prevăzută în **anexa 13** la prezentul Ghid metodologic, dezvoltată în colaborare cu consultanții OMS. Aplicația permite corelarea consumurilor cu numărul de pacienți și cu schemele terapeutice și este un instrument excelent prin care se poate evalua bugetul necesar și se pot monitoriza stocurile de medicamente. Poate fi descărcată de pe site-ul IPMN link: <https://marius-nasta.ro/programul-national-de-prevenire-supraveghere-si-control-al-tuberculozei-pnpsct/>

Prin utilizarea aplicației se realizează:

- a) corelarea consumurilor de medicamente cu numărul de pacienți care sunt în tratament;
- b) analiza nivelului stocurilor de siguranță pentru medicamentele antiTB (stocul recomandat este echivalentul necesarului pentru minim 3 luni);
- c) corelația cheltuielilor estimate cu bugetele alocate;
- d) identificarea eventualelor disfuncționalități în prescrierea regimurilor terapeutice.

*În prezent, raportarea consumului de medicamente antiTB se face prin:*

- a) Formularele de raportare trimestrială/anuală către MS a consumului de medicamente și a numărului de pacienți în tratament;
- b) Raportarea în baza de date electronică națională a PNPSCT, unde se introduc regimurile terapeutice pentru fiecare pacient în parte și numărul de prize omise;
- c) Estimarea necesarului de medicamente de către fiecare unitate medicală, centralizate la nivel la nivel județean și în final național la nivelul UATM-PNPSCT în vederea calculării necesarului la nivel național și a bugetului aferent.

## 5. DEPISTAREA TUBERCULOZEI

**Scop:** Identificarea cât mai precoce a cazurilor de TB din populație, în vederea tratării cu succes a acestora și a împiedicării transmiterii infecției.

### **Obiective:**

1. Asigurarea accesului universal al populației din România la servicii medicale și investigații pentru diagnosticul TB.
2. Implicarea întregului personal sanitar ca și a altor categorii profesionale în depistarea TB.
3. Organizarea de activități pentru identificarea activă a persoanelor cu suspiciune sau bolnave de TB.
4. Depistarea a cel puțin 85% din numărul estimat de cazuri de TB existente anual în România.

TB se poate diagnostica în stadiul de boală activă (tuberculoză boală- TB) sau infecție latentă (ITBL). În acest capitol se va aborda depistarea bolii tuberculoase

### **Depistarea bolii tuberculoase-TB poate fi pasivă sau activă.**

1. **Depistarea pasivă** este cea care se realizează de rutină, prin prezentarea din proprie inițiativă la medic a pacienților care au unul sau mai multe simptome, cum ar fi: tuse cu sau fără expectorație, spute hemoptice sau hemoptizie, dispnee, subfebrilități, transpirații nocturne, astenie fizică, inapetență, scădere ponderală, paloare sau diverse semne și simptome de organ, cu durată variabilă, adesea de câteva săptămâni sau chiar luni.

Depistarea pasivă a TB este o activitate ce revine atât medicilor din rețeaua de asistență medicală primară, cât și celor de diverse alte specialități, din ambulatoriu sau spital, TB fiind o boală care se localizează cel mai frecvent la plămâni (85-90%), dar care poate afecta oricare alt organ, aparat sau sistem.

Pacienții cu suspiciune sau diagnostic de TB vor fi trimiși către (DPF) pe teritoriul căruia își au domiciliul - real, declarat, indiferent de adresa legală înscrisă în documentele de identitate - pentru investigații în vederea precizării diagnosticului, respectiv pentru tratament, monitorizare și aplicarea măsurilor anti-epidemice. Doar cei care reprezintă o urgență medicală majoră vor fi dirijați direct către compartimentele și secțiile care tratează pacienți cu TB din structura spitalelor. Dacă în urma investigațiilor efectuate se confirmă diagnosticul de TB, medicul pneumolog din compartimentele și secțiile care tratează pacienți cu TB din structura spitalelor va anunța *în termen de 48 de ore*, prin intermediul Fișei de anunțare a cazului de TB prevăzută în **Anexa 11 A** la prezentul Ghid metodologic, DPF în teritoriul căruia bolnavul are domiciliul real.

Medicul pneumolog din DPF teritorial, va informa medicul de familie despre apariția cazului de TB (printr-o scrisoare medicală tip Anexa 43 C –CNAS ).

În cazul focarelor cu peste 3 cazuri sau din colectivități cu risc mare de transmitere a infecției TB (școli, grădinițe, penitenciare, cămine de bătrâni, asistați social etc.), se va informa atât coordonatorul tehnic județean al PNPSCT, cât și pe medicul epidemiolog/de sănătate publică coordonator al PNPSCT din cadrul DSPJ, *în termen de maximum 3 zile* de la depistarea cazului sau de la primirea Fișei de anunțare a cazului de TB, în vederea declanșării anchetei epidemiologice extinse.

2. **Depistarea activă** constă în identificarea cazurilor de boală TB sau ITBL de către serviciile de sănătate, uneori cu contribuția celor sociale/administrative, în urma unor acțiuni de screening clinic/radiologic/imunologic.

Depistarea activă se adresează unor categorii de persoane care prezintă *factori de risc de îmbolnăvire TB (periclitare)* sau care *pot transmite infecția TB unui grup numeros de persoane (periclitante)*.

*Factorii de risc de îmbolnăvire TB pot fi:*

- *intrinseci* – afecțiuni (ex: imunodeficiențe congenitale sau dobândite, infecția cu HIV, diabetul zaharat, neoplaziile, bolile psihice, hepatita cronică sau ciroza cu virus hepatitic B sau C, insuficiența renală cronică cu hemodializă etc.), terapii de lungă durată cu cortizonice, imunosupresive, chimioterapia, radioterapia etc., stări fiziologice (graviditatea) sau vârste extreme (sub 5 ani și peste 80 de ani);
- *extrinseci* – contactul cu un bolnav TB contagios (ex: persoanele din focar TB, personalul medical etc.), adicțiile (ex: alcoolismul, abuzul de substanțe psihotrope, fumatul), pauperitatea, subalimentația, expunerea la noxe respiratorii (ex: munca în mină, construcții etc.) stresul intens și/sau îndelungat.

*Riscul de îmbolnăvire este cu atât mai mare cu cât se cumulează mai mulți factori de risc!*

Categoriile de *persoane periclitante*, care, în cazul îmbolnăvirii TB cu o formă contagioasă de boală, pot transmite infecția unui grup mare de persoane din jur, pot fi:

- personalul medical și auxiliar din unitățile medicale;
- personalul din școli, grădinițe, cămine de copii sau pentru persoane vârstnice;
- deținuții sau personalul din penitenciare/aresturi/unități corecționale;
- asistații social sau personalul din unitățile de asistență socială;
- bolnavii cu spitalizare îndelungată în unități medicale de cronici.

Depistarea activă trebuie avută în vedere permanent atât de către medici (pneumologi, epidemiologi, de sănătate publică, de familie, de medicină generală, școlari, din penitenciare, de medicina muncii, diabetologi, oncologi, reumatologi etc.), cât și de către asistenții sociali, comunitari, mediatorii sanitari, personalul de îngrijire sau alte categorii profesionale implicate în activități cu persoane/grupuri de persoane cu risc crescut de îmbolnăvire TB, administrația locală etc.

Ea este realizată prin:

- îndrumarea persoanelor cu suspiciune de TB sau supuse controlului periodic, la DPF teritorial, pentru investigații și diagnostic; selectarea persoanelor ce trebuie examinate și ritmicitatea controalelor se va face în funcție de gradul de risc, conform ghidurilor medicale
- activități de screening în grupuri de populație.

Astfel de activități se pot organiza în urma primirii unei solicitări sau din inițiativa medicului pneumolog din DPF teritorial, împreună cu coordonatorul tehnic județean al PNPSCT și medicul coordonator al PNPSCT din DSP. Vor mai fi implicați medici de familie, de medicină școlară, generaliști, din penitenciare, de medicina muncii etc.

O situație specială o reprezintă penitenciarele. Deoarece acestea sunt colectivități închise, caracterizate printr-un grad crescut de mobilitate al deținuților (într-o perioadă de 30 de zile există posibilitatea ca un deținut să fie transferat în minim 2 penitenciare, ceea ce, pentru un caz de TB pulmonară duce la creșterea semnificativă a numărului de persoane contact). Înainte de primirea în sistemul penitenciar se impune ca toate persoanele private de libertate să fie prezentate pentru efectuarea radiografiei pulmonare și a examenului de specialitate la DPF pe teritoriul căruia se află penitenciarul, astfel încât la momentul depunerii "statusul pneumoftiziologic" al persoanei să fie cunoscut medicului din penitenciar.

În cazul inițierii unor campanii largi, de screening radiologic în populația unui teritoriu/localități se poate solicita deplasarea unei caravane de screening TB și organiza activitatea împreună cu CTJ, coordonatorul UATM - PNPSCT și IPMN dacă nu există acces facil la o unitate sanitară cu aparat de radiologie.

Indiferent de modul în care se realizează depistarea activă, persoanele cu suspiciune de boală TB sau ITBL vor fi îndrumate obligatoriu către DPF pe teritoriul căruia își au domiciliul real, pentru investigații, diagnostic, tratament, monitorizare și măsuri antiepidemice.

## 6. ANCHETA EPIDEMIOLOGICĂ (AE):

**Scopul:** Limitarea extinderii TB în populație

**Obiective:** Declanșarea imediată a anchetei epidemiologice  
Delimitarea cât mai exactă a arealului bolnavului

**Ancheta epidemiologică (AE):** este o acțiune complexă prin care, pornind de la un caz de TB nou descoperit, denumit "caz index", aflat în viață sau recent decedat, se urmărește identificarea tuturor persoanelor care au fost în contact cu bolnavul.

*Focarul de TB* reprezintă un cumul de minim 3 cazuri înregistrate între care există legatură epidemiologică.

*Contact* reprezintă persoana care stă în apropierea unui bolnav cu TB contagioasă la distanța necesară unei conversații pe o durată de minimum 4 ore.

AE se declanșează la identificarea cazului de TB, în maxim 72 ore, de către medicul pneumolog din DPF în a cărui arie teritorială a apărut cazul/focarul.

Metodologia anchetei epidemiologice se referă la utilizarea anamnezei pentru identificarea contactilor și la utilizarea unor investigații specifice și nespecifice (TCT, examen radiologic, examen bacteriologic), ale căror indicații și interpretare sunt de competența medicului pneumolog.

Date minimale raportate:

- a) data debutului;
- b) numărul de cazuri;
- c) localizarea evenimentului: tip colectivitate/efectiv (număr de persoane expuse la risc) ;
- d) statusul curent al cazurilor;
- e) măsurile întreprinse.

Formularul utilizat pentru AE este cuprins în **anexa 14** la prezentul Ghid metodologic.

## 7. PREVENȚIA TUBERCULOZEI

### 1. Vaccinarea BCG

**Scop :** protecție împotriva diseminărilor sistemice micobacteriene, cum sunt meningita și miliara TB

**Obiective :** Imunizarea activă pe scară largă la nou născut

Vaccinul BCG (Bacilul Calmette-Guérin) este un vaccin viu atenuat obținut din tulpina de *Mycobacterium bovis*, de către cei 2 cercetători al căror nume îl poartă, fiind utilizat pentru prevenirea TB și a altor infecții micobacteriene. Vaccinul a fost administrat pentru prima dată populației în 1921 și rămâne singurul vaccin împotriva tuberculozei în uz general. Vaccinuri noi împotriva TB sunt în curs de dezvoltare și sunt concepute pentru a stimula efectele BCG.

Vaccinarea BCG este o metodă de imunizare activă prin care se realizează o profilaxie antiTB relativă (protecția conferită este cuprinsă între 50-80%), care nici nu împiedică infectarea cu MTB și nici nu întrerupe lanțul epidemiologic al bolii TB. Rolul vaccinării BCG este de a oferi, în primul rând, *protecție împotriva diseminărilor sistemice micobacteriene severe* (meningita și miliara TB).



*Indicațiile vaccinării BCG* în România vizează obligatoriu doar nou-născuții și se efectuează nediscriminatoriu, la toți nou-născuții cu vârsta de 2-7 zile (dacă nu există contraindicații), înainte de externarea din maternitate și fără testare tuberculinică prealabilă.

Sistarea producției de vaccin BCG în România a determinat achiziționarea altor produse biologice BCG omologe de la alți producători.

Studiile efectuate la nivel internațional de către OMS (pentru 25 de țări) au demonstrat că nu există o corelație între puterea protectivă și diametrul cicatricei postvaccinale de  $\geq 3$  mm. Din acest considerent, recuperarea copiilor cu cicatrice vaccinală sub 3 mm, la vârsta de 6 luni nu e suficient de bine argumentată, putând fi eventual efectuată în teritoriile cu nivel deosebit de ridicat al endemiei tuberculoase, corespunzător unei incidențe globale de  $>100\%/000$  locuitori.

Dacă din motive diverse nou-născutul nu a putut fi vaccinat în maternitate și nu a avut contraindicații, urmează să fie recuperat vaccinal de către medicul de familie, până la vârsta de 3 luni, fără testare tuberculinică. Recuperarea copiilor în vârstă de peste 3 luni va fi efectuată numai cu avizul medicului pneumolog și după testare tuberculinică prealabilă. De asemenea, recuperarea copiilor nevaccinați din diferite motive (născuți în străinătate, contraindicații ale vaccinării la naștere), se poate realiza până la vârsta de 4 ani. DSPJ va analiza condițiile existente pe plan local și va decide unitățile medicale unde se va efectua vaccinarea.

*Tehnica vaccinării BCG* este descrisă în **anexa 15** la prezentul Ghid metodologic și trebuie respectată cu strictețe, conform indicațiilor din prospectul produsului biologic utilizat. În caz contrar, riscul de apariție al reacțiilor adverse postvaccinale indezirabile (RAPI) este mare.

#### **DE REȚINUT!**

Vaccinarea BCG se efectuează în maternitate între zilele 2-7 conform Calendarului național de vaccinare ce poate fi consultat la <https://insp.gov.ro/centrul-national-de-supraveghere-si-control-al-bolilor-transmisibile-cnscbt/calendarul-national-de-vaccinare/>

#### **Contraindicațiile vaccinării BCG**

Pentru evitarea apariției de reacții sistemice grave, CNSCBT recomandă evitarea administrării vaccinului la copii infectați HIV sau născuți din mame infectate HIV. De asemenea, CNSCBT recomandă temporizarea administrării vaccinului BCG la nou-născuți cu greutatea la naștere sub 2500g.

Contraindicațiile vaccinării BCG se clasifică în:

- *temporare*: starea febrilă, leziunile tegumentare eruptive, greutate sub 2.500g;
- *absolute*: infecția HIV simptomatică, imunodeficiențe (congenitale, leucemii, limfoame, neoplazii generalizate), tratamente imunosupresoare cu corticosteroizi, agenți alkilanți, antimetaboliți etc.

**Complicațiile vaccinării BCG** constau în reacții adverse locale și sistemice.

La sugarii și copiii imunocompetenți, evenimentele de tip reacții cutanate localizate la locul vaccinării BCG, sunt frecvente; aproape toți dezvoltând o pustulă roșie-albăstruie însoțită de durere, edem și eritem în 2-4 săptămâni după vaccinare, cu ulcerare și drenaj la 70% dintre ei. Abcesul și limfadenita regională apar la 1-2% dintre persoanele vaccinate.

La sugarii și copiii imunocompromiși sau infectați cu HIV s-a constatat că riscul absolut al unor evenimente adverse provocate de vaccinarea BCG este de sute de ori mai mare în comparație cu copiii imunocompetenți. La aceste cazuri, se estimează că ratele bolii BCG diseminate se apropie de 1% și au o rată a mortalității pentru toate cauzele de 75-86%. În plus, sindromul de reconstrucție inflamatorie imună (IRIS) apare până la 15% dintre copiii infectați cu HIV care primesc vaccinul BCG. De obicei, apare în termen de 3 luni de la restaurarea imunității și se manifestă ca abcese locale sau limfadenită regională, rar cu diseminare. Nu au fost încă documentate cazuri fatale. Etiologia este necunoscută, dar se postulează a

fi o reacție inflamatorie anormală îndreptată împotriva agenților patogeni oportuniști, inclusiv a organismelor micobacteriene, în urma reconstituirii imune.

### **Managementul reacțiilor adverse**

Strategiile de tratament variază de la observare (așteptare și abordare), la drenaj sau rezecție chirurgicală, până la tratamentul cu medicamente antiTB sau la o combinație a acestor abordări.

Managementul cazului de RAPI este prevăzut în **anexa 16** din prezentul Ghid metodologic. Întrucât cazurile de RAPI la BCG nu sunt cazuri de TB activă, ele **NU vor fi luate în evidență în Registrul TB**

### **DE REȚINUT!**

Nu orice reacție locală este considerată RAPI.

## **2. Tratamentul profilactic (chimioprofilaxia)**

**Scopul** tratamentului profilactic (chimioprofilaxiei) TB este de a împiedica dezvoltarea unei TB active la persoanele care au venit în contact cu o sursă de infecție (bolnav cu TB pulmonară cu microscopie pozitivă) sau la persoane cu ITBL și este detaliat în partea a III-a a prezentului Ghid- Managementul ITBL

## **8. CONTROLUL TRANSMITERII TUBERCULOZEI**

Măsurile de prevenire a transmiterii TB urmăresc limitarea transmiterii bolii de la surse cu potențial de contagiozitate (pacienți cu examen microscopic pozitiv, ce elimină aerosoli care conțin particule infectante) la persoanele care inhalează aerul contaminat cu aerosolii infectanți. Transmiterea pe cale aeriană a TB este de departe cea mai importantă, alte căi de transmitere (prin contact, prin sânge, secreții) fiind considerate excepționale.

Toate acțiunile complexe (manageriale, administrative, ingineresti și de protecție a respirației) ce trebuie efectuate în acest sens sunt cuprinse în Ghidul de control al transmiterii infecțiilor aprobat prin ORDIN Nr. 6/2018 din 4 ianuarie 2018 privind modificarea și completarea Ordinului ministrului sănătății nr. 1.171/2015 pentru aprobarea Ghidului metodologic de implementare a Programului național de prevenire, supraveghere și control al tuberculozei.

## **9. MANAGEMENTUL CIRCUITULUI INFORMAȚIONAL**

**Scop :** Creșterea capacității PNPSCT de evaluare a endemiei TB

**Obiective:**

1. Unificarea colectării, înregistrării și transmiterii datelor
2. Obținerea unei baze de date corecte
3. Extragerea rapidă a datelor cerute de diverse entități cu scop în monitorizarea TB (OMS, ECDC, MS, INSP etc.)

Circuitul informațional al datelor TB se efectuează în cea mai mare parte electronic, printr-un soft special destinat colectării datelor TB, iar pe anumite componente completat cu suportul pe hârtie (registrul de TB, registrul de laborator, fișa de anunțare a cazului, fișa de tratament, fișa de infirmare, fișa de anunțare a decesului, fișa de solicitare a examenului bacteriologic, etc.).

Pentru înregistrarea în format electronic a datelor se utilizează sistemul informațional: „Supravegherea epidemiologică a TB și monitorizarea PNPSCT” în Microsoft SQL Server, denumită în continuare „soft”.

Pentru ca sistemul informațional să fie operativ, toate unitățile din rețeaua PNPSCT au obligația completării și transmiterii corecte, complete și în termenele stabilite a informațiilor solicitate conform formularelor standard prevăzute în anexele la prezentul Ghid metodologic. În conformitate cu prevederile HG 589/13 iunie 2007 privind stabilirea metodologiei de raportare și de colectare a datelor pentru supravegherea bolilor transmisibile și Ordinului ministrului sănătății publice 1466/20.08.2008 pentru aprobarea circuitului informațional al fișei unice de raportare a bolilor transmisibile, în vederea înregistrării/circulării și transmiterii datelor TB vor fi folosite fișele specifice prevăzute în anexele la prezentul Ghid metodologic.

Toate DPF și unitățile care joacă rolul dispensarelor TB din MJ, MAN, MAI și Direcția Medicală a SRI introduc în soft datele de luare în evidență, monitorizare și evaluare ale fiecărui pacient înregistrat în Registrul de TB.

Datele se completează conform indicațiilor din Manual de utilizare al softului disponibil on-line pe site-ul Institutului de Pneumoftiziologie "Marius Nasta" – link : <https://marius-nasta.ro/programul-national-de-prevenire-supraveghere-si-control-al-tuberculozei-pnpsct/>

În momentul luării în evidență a unui pacient, din soft se tipărește automat fișa de declarare a cazului; în momentul evaluării se tipărește fișa de evaluare, iar în momentul transferului - fișa de transfer.

Fișele de declarare semnate și parafate de către medicul care a luat cazul în evidență sunt trimise CTJ care le centralizează și le duce la DSPJ în primele 5 zile lucrătoare ale lunii, pentru luna precedentă. Apoi, până pe data de 10 ale lunii, acestea sunt trimise la IPMN fie prin poștă, fie cu mașina destinată activităților PNPSCT.

Fișele de evaluare, semnate și parafate de către medicul care a avut în evidență cazul, pentru cazurile de TB luate în evidență cu maxim 15 luni în urmă sunt trimise CTJ care le centralizează și le trimite împreună cu declarările din luna precedentă tot la IPMN.

Categoria "copii" cuprinde cazurile cu vârsta între 0 și 14 ani inclusiv (dacă pacientul are 15 ani împliniți la data declarării este considerat adult).

Softul pentru colectarea datelor TB este o aplicație proiectată pentru web iar utilizatorii lucrează în pagini web accesate prin internet direct de pe server.

Aplicația special creată pentru gestionarea datelor TB este structurată pe 3 nivele:

- a) nivelul primar unde sunt colectate datele, la Dispensarul Teritorial (DPF) și laboratoarele TB;
- b) nivelul intermediar: Dispensarul județean unde funcționează Unitatea județeană (UJ);
- c) nivelul central, Unitatea de Asistență Tehnică și Management (UATM).

Datele introduse de către nivelul DPF apar instantaneu la nivel intermediar (UJ) și central (UATM).

CTJ vizualizează datele introduse de către DPF-urile din teritoriul său, efectuează raportări și validează rezultatele la tratament. Înregistrările care conțin greșeli/omisiuni precum și cazurile evaluate incorect vor fi invalidate. CTJ va lua legătura cu DPF-ul în cauză care face corecții.

UATM-PNPSCT, prin Departamentul de Supraveghere-Evaluare-Monitorizare, poate vizualiza toată situația pe țară, județe și dispensare, urmând a efectua raportări. De asemenea, identifică înregistrări incorecte/cu omisiuni, ia legătura cu CTJ și cu DPF-ul respectiv pentru corecturi.

Toate datele apărute pe parcursul monitorizării unui pacient (internări, modificări ale tratamentului, prize omise, reacții adverse, rezultate ale controalelor bacteriologice, infirmare, transfer, evaluare etc.) vor fi operate în timp real atât în Registrul de TB, cât și în calculator și vor fi disponibile în server, la toate cele 3 nivele; totodată, aplicația oferă posibilitatea furnizării unor rapoarte agregate trimestriale și anuale privind date legate de morbiditate, investigații bacteriologice și tratamente la toate nivelele.

Situațiile trimestriale și anuale referitoare la endemia TB la nivel național vor fi comunicate tuturor medicilor pneumologi prin poștă electronică, postări pe site-urile [www.tuberculoza.ro](http://www.tuberculoza.ro)/[www.srp.ro](http://www.srp.ro) și al IPMN, cu ocazia reuniunilor științifice desfășurate sub egida SRP și UATM-PNPSCT sau prin articole publicate în revista Pneumologia.

Circuitul informatic pentru cazurile chimiorezistente este similar și detaliat în Ghidul național de management al cazurilor de tuberculoză chimiorezistentă aprobat prin OMS 1701/2020 publicat în MO nr.917/8.10.2020.

Cazurile introduse în soft la nivelul DPF vor fi automat vizualizate și de cele 2 Centre de Excelență TB MDR de la București și Bisericiani. Acestea vor întocmi Registrul Național al cazurilor TB MDR/XDR atât în format electronic cât și pe suport de hârtie.

## **Raportări statistice**

Periodic (lunar, trimestrial și anual) sunt prezentate diverse rapoarte agregate Birourilor de statistică din DSPJ sau a MS, CNSCBT, INSP. Indicatorii utilizați la monitorizarea și evaluarea programului sunt prevăzuți în **anexa 17** la prezentul Ghid.

### **1. Evidența bolnavilor cu TB**

Unitățile locale raportează trimestrial și anual indicatorii de morbiditate (incidența globală, incidența cazurilor noi și a recidivelor, incidența îmbolnăvirilor de TB în rândul populației infantile) pentru fiecare județ către DSPJ, de unde datele vor fi transmise la UATM și de aici, după centralizare, vor fi raportate MS - DSPCSP și INSP.

Termenul de predare este ziua de 31 a lunii care urmează trimestrului analizat.

La nivel național, situația declarărilor pentru anul precedent va fi predată până la 31 martie atât la MS, CNSCBT și INSP.

Evidența bolnavilor cu TB sau Fișierul cu declarări TB va fi trimis la ECDC, în TESSy (TESSy este softul destinat colectării datelor privind TB și alte boli transmisibile din UE) la termenul de predare stabilit de către ECDC, 30 august, pentru declarările din anul precedent.

### **2. Prevalența instantanee a bolnavilor aflați în tratament la 31 decembrie**

Cuprinde toate cazurile care la data respectivă se află în tratament (cele la care nu a fost completată data încheierii tratamentului). Această prevalență oferă valori apropiate prevalenței bolnavilor cu TB aflați în evidență la momentul respectiv, în condiții normale de supraveghere epidemiologică a teritoriului (fără abandon terapeutic, pierduți din tratament sau cronici cu polichimiorezistență, lipsiți de șansă terapeutică).

### **3. Evaluarea rezultatelor tratamentelor antiTB administrate bolnavilor cu TB înregistrați în anul precedent**

Se completează la sfârșitul anului în curs pentru anul anterior celui pentru care se face declararea. Rata de succes terapeutic este unul dintre indicatorii relevanți asupra modului în care se aplică în teritoriu măsurile de control al TB. Se calculează, de asemenea, ratele de eșec, abandon terapeutic, de deces pe perioada tratamentului, de transfer dintr-un teritoriu în altul și pierduți din observație.

Ratele respective se calculează diferențiat, pe categorii de bolnavi, în funcție de localizare și confirmare bacteriologică, prin raportare la numărul pacienților evaluabili (diferența dintre numărul pacienților înregistrați și cel al cazurilor infirmate).

Pentru ECDC–TESSy, situația evaluărilor tratamentelor bolnavilor de TB va fi disponibilă la termenul stabilit de ECDC, după cum urmează:

- evaluările la 12 luni, pentru anul anterior celui pentru care se face declararea;
- evaluările la 24 luni, pentru anul anterior celui pentru care s-a întocmit evaluarea la 12 luni;
- evaluările la 36 luni, pentru anul anterior celui pentru care s-a întocmit evaluarea la 24 luni;

### **4. Indicatorii Programului Național de Prevenire, Supraveghere și Control al Tuberculozei (PNPSCT) sunt:**

Fiecare DPF transmite trimestrial/anual către CTJ și DSPJ lista nominală a pacienților (CNP unic) care intră în tratament antituberculos și macheta de raportare a indicatorilor însoțită de un raport de activitate detaliat CTJ pentru trimestrul respectiv, iar DSPJ transmite trimestrial/anual către UATM-PNPSCT situația centralizată de la nivelul județului.

DSPJ/CTJ *întocmesc rapoarte de activitate și le trimit către UATM trimestrial, semestrial, la 9 luni și anual privind indicatorii fizici, de eficiență și rezultat de la nivel județean.*

**Indicatorii fizici, de eficiență și de rezultat** sunt întocmiți trimestrial și anual de toate unitățile PNPSCT de la nivel județean și trimiși către DSPJ care centralizează situația la nivel județean și o transmit la UATM-PNPSCT, până în data de 15 ianuarie a anului următor celui analizat. UATM-PNPSCT centralizează situația și o transmite la MS-DSPCSP până la 1 februarie conform Normelor tehnice de realizare a programelor naționale de sănătate publică aprobate .

#### **5. Darea de seamă privind principalii indicatori ai cunoașterii sănătății**

Se completează trimestrial de către DPF numai capitolul II “Morbiditate” punctul 1 “Evidența bolnavilor cu TB”, cu numărul cazurilor noi și cel al recidivelor înregistrate în trimestrul respectiv, pe tipuri de cazuri, copii / adulți, urban / rural și se trimite către DSPJ.

#### **6. Activitatea spitalului, sanatoriului, secției (compartimentului), DPF**

Se completează anual de către fiecare din tipurile de unități menționate în titlu. Sunt trimise către DSPJ care le trimite la rândul sau către INSP .

### **9. MONITORIZAREA ȘI EVALUAREA PROGRAMULUI**

**Scop:** Aprecierea stadiului de realizare a scopului și obiectivelor PNPSCT

**Obiective:**

1. Calcularea și interpretarea principalilor indicatori epidemiologici
2. Stabilirea măsurilor necesare îmbunătățirii acestora

Pentru monitorizarea și evaluarea activității PNPSCT se utilizează indicatori cadru de măsurare a performanțelor ce sunt prevăzuți în **Normele tehnice de realizare a programelor naționale de sănătate publică** elaborate de MS și indicatori epidemiologici care măsoară impactul măsurilor luate și sunt prevăzuți în anexa 15 la prezentul Ghid metodologic.

### **10 . SUPERVIZAREA**

**Scopul:** Îmbunătățirea performanțelor în domeniul controlului TB

**Obiective:**

1. ameliorarea cunoștințelor, abilităților și a atitudinilor, precum și a motivației pentru munca desfășurată
2. respectarea recomandărilor cuprinse în PNPSCT,
3. identificarea cât mai precoce a dificultăților întâmpinate și a eventualelor erori în implementarea activităților,
4. formulează recomandări în vederea creșterii performanței PNPSCT

Supervizarea este o activitate importantă, continuă, sistematică și este organizată pe diferite nivele:

1. de la nivelul unității centrale a PNPSCT la județe;
2. de la unitățile județene ale PNPSCT la unitățile teritoriale.

Sunt urmărite în paralel și integrate mai multe aspecte importante legate de activitățile de control al TB:

1. activitățile de diagnostic, tratament, monitorizare a cazurilor de TB și de supraveghere epidemiologică a maladiei în teritoriu;

2. implementarea Planului de control al infecției TB la nivelul tuturor unităților PNPSCT din țară;
3. activitatea laboratoarelor de bacteriologie TB: folosirea tehnicilor standardizate și asigurarea calității diagnosticului bacteriologic al TB.

Este efectuată de către supervizori, membri ai Comisiei Naționale de Supervizare a implementării PNPSCT, pentru unitățile de pneumoftiziologie și pentru laboratoarele și compartimentele bacteriologie TB

Supervizorii sunt medici pneumologi, respectiv personal cu pregătire superioară din laboratoarele de bacteriologie TB, avizati de Ministerul Sănătății la propunerea Coordonatorului UATM-PNPSCT .

Vizitele de supervizare de la UATM la județe pentru unitățile de pneumoftiziologie se desfășoară după cum urmează:

1. sunt efectuate de 1-2 membri ai Comisiei Naționale de Supervizare, la nivelul fiecărui județ/sector din București, o dată pe an, sau ori de câte ori este nevoie; planificarea acestor vizite este efectuată de către Coordonatorul Comisiei de Supervizare a UATM -PNPSCT în urma analizei datelor colectate din chestionarele de autoevaluare (diagnostic și tratament prevăzute în **anexele 18 și 19** la prezentul Ghid metodologic) transmise semestrial unităților sanitare.
2. unitățile care urmează să fie vizitate vor fi anunțate cu cel puțin 10 zile anterior efectuării vizitei;
3. sunt vizitate toate unitățile care desfășoară activități legate de controlul TB: DPF, compartimentele și secțiile care tratează pacienți cu TB din structura spitalelor , laboratoarele și compartimentele bacteriologie TB ;
4. se completează chestionarele specifice fiecărui tip de unitate, care sunt revizuite periodic la nivel de UATM-PNPSCT, în funcție de rezultatele înregistrate și problemele identificate; aceste chestionare sunt elaborate de către membrii Comisiei Naționale de Supervizare în colaborare cu UATM-PNPSCT ca instrument de lucru pentru efectuarea acestor vizite;
5. se informează și îndruma personalul din unitățile de pneumoftiziologie în legătură cu activitățile de control al TB;
6. la sfârșitul vizitei, informează DSPJ asupra principalelor constatări și recomandări de ameliorare a activităților de control al TB din județ;
7. echipa de supervizare redactează un raport narativ care conține aceste constatări și recomandări și se trimite inițial la UATM-PNPSCT și ulterior la DSPJ și CTJ.

Vizitele de supervizare de la unitatea județeană la unitățile teritoriale se desfășoară după cum urmează:

1. sunt efectuate de către CTJ, trimestrial sau ori de câte ori este nevoie, la toate unitățile de profil din județ;
2. se completează un chestionar specific, elaborat și acceptat de comun acord de către membrii Comisiei de Supervizare în colaborare cu UATM- PNPSCT;
3. se realizează informarea și îndrumarea colegilor din teritoriu asupra activităților de control al TB;
4. se formulează recomandări care sunt înaintate managerului unității de care aparține DPF sau compartimentele / secțiile care tratează pacienți cu TB.
5. medicii de familie sunt vizitati o dată pe an, sau ori de câte ori este nevoie de către medicii specialiști pneumologi din DPF din teritoriul arondat . Se va completa un chestionar specific elaborat de Comisiei Naționale de Supervizare în colaborare cu UATM- PNPSCT.

Coordonatorul Departamentului de Supervizare din UATM, împreună cu Coordonatorul UATM-PNPSCT , întocmesc un raport anual cu concluziile și recomandările vizitelor de supervizare din anul precedent pe care îl înaintează MS .

### **Supervizarea activității laboratoarelor TB**

Laboratoarele teritoriale sunt monitorizate și supervizate de laboratorul județean de profil, care este, la rândul său, monitorizat și supervizat de laboratorul regional la care sunt arondate laboratoarele județene conform anexei 4 la prezentul Ghid metodologic.

Laboratoarele regionale TB sunt monitorizate și supervizate de către LNR.

Vizitele de supervizare în laborator constituie o componentă importantă a asigurării calității diagnosticului bacteriologic al TB;

1. anual, fiecare laborator județean de bacteriologie TB este vizitat de către un membru al Comisiei Naționale de Supervizare ; planificarea acestor vizite este responsabilitatea coordonatorului Departamentului de Supervizare din UATM și a coordonatorului rețelei naționale de laboratoare de bacteriologie TB;
2. se completează câte un chestionar specific care urmărește toate aspectele relevante care ar putea influența rezultatele examenului bacteriologic (probleme de personal, echipament, tehnici de lucru, asigurarea calității rezultatelor, măsuri pentru controlul infecțiilor în cadrul laboratorului etc.); chestionarele sunt elaborate de Comisia Națională de Supervizare în colaborare cu UATM-PNPSCT.
3. fiecare responsabil județean pentru laboratoarele de bacteriologie, vizitează odată pe an, sau ori de câte ori este necesar, toate laboratoarele de bacteriologie TB din județ, folosind același tip de chestionar ; efectuează controlul extern al calității pentru examenul microscopic și îndrumă metodologic colegii din laboratoarele vizitate. După vizită trimite rapoarte cu concluzii și recomandări către LRR, LNR și UATM-PNPSCT .

Urmărirea respectării recomandărilor cuprinse în raportul vizitei de supervizare este responsabilitatea Coordonatorului UATM-PNPSCT și a DSPJ.

Concluziile rezultate în urma acestor vizite vor fi cuprinse într-un raport anual realizat la nivelul Comisiei de Supervizare a PNPSCT în colaborare cu UATM-PNPSCT și care va fi înaintat MS .

## 11. CERCETAREA

**Scop :** Îmbunătățirea performanțelor programului

**Obiective :**

1. stabilirea direcțiilor de cercetare
2. identificarea oportunităților de colaborare în domeniul TB cu alte unități de profil
3. publicarea datelor în reviste cu factor de impact pentru creșterea vizibilității activităților din cadrul PNPSCT

Se va urmări furnizarea către coordonatorii tehnici ai PNPSCT a informațiilor și oportunităților pe care le pot folosi pentru a lua acele decizii care să îmbunătățească performanțele programului. Se va acorda prioritate următoarelor teme de cercetare:

1. eficientizarea costurilor în managementul bolnavului de TB în cadrul aplicării strategiei DOT;
2. determinarea riscului de infecție TB la populația infantilă prin evaluarea copiilor cu contraindicații de vaccinare BCG la naștere și care nu au putut fi recuperați pe parcurs;
3. identificarea tulpinilor de micobacterii și punerea în evidență a rezistenței multiple prin genotipare sau metode fenotipice rapide;
4. metode neconvenționale în diagnosticul TB: PCR, IGRA<sub>s</sub> și alte metode serologice;
5. valoarea diagnostică a lavajului bronhoalveolar în TB la pacienții care nu expectorează sau la cei cu spute negative BAAR la examenul microscopic;
6. analiza factorilor care pot influența rezultatele examenului bacteriologic;
7. rezultatele aplicării sistemului de stimulente pentru creșterea complianței bolnavilor la tratament antiTB;
8. studiul incidenței reale a TB în rândul populațiilor vulnerabile;
9. cauzele de recidivă;

10. alternative la DOT;
11. eficiența centrelor de referință în tratamentul TB MDR;
12. supravegherea evoluției chimiorezistenței MT la nivel național;
13. asigurarea calității examinărilor de laborator;
14. rata confirmării bacteriologice a TB pulmonare prin diferite metode de laborator.

## 12. CADRUL LEGISLATIV PENTRU CONTROLUL TUBERCULOZEI

Cadrul legislativ pentru controlul tuberculozei este reprezentat de:

1. Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, republicată;
2. HG nr. 1028/2014 privind aprobarea Strategiei naționale de sănătate 2014 - 2020 și a Planului de acțiuni pe perioada 2014 - 2020 pentru implementarea Strategiei naționale;
3. HG nr. 121/2015 pentru aprobarea Strategiei Naționale de Control al Tuberculozei în România 2015 - 2020;
4. HG 589/2007 privind stabilirea metodologiei de raportare și de colectare a datelor pentru supravegherea bolilor transmisibile;
5. Ordinul ministrului sănătății publice nr. 1466/2008 pentru aprobarea circuitului informațional al fișei unice de raportare a bolilor transmisibile;
6. Ordinul nr. 1068/627/2021 din 29 iunie 2021 privind aprobarea Normelor metodologice de aplicare în anul 2021 a Hotărârii Guvernului nr.696/2021 pentru aprobarea pachetelor de servicii și a Contractului-cadru care reglementează condițiile acordării asistenței medicale, a medicamentelor și a dispozitivelor medicale, tehnologiilor și dispozitivelor asistive în cadrul sistemului de asigurări sociale de sănătate pentru anii 2021 -2022
7. HG nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripției medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, cu modificările și completările ulterioare;
8. OUG nr. 71 / 2012 privind desemnarea Ministerului Sănătății ca unitate de achiziții publice centralizată, aprobată cu completări prin Legea nr. 184/2013, cu modificările și completările ulterioare;
9. Ordinul ministrului sănătății nr. 1292/2012 privind aprobarea Normelor metodologice pentru achiziția publică centralizată, la nivel național, de medicamente, materiale sanitare, echipamente medicale, echipamente de protecție, servicii, combustibili și lubrifianți pentru parcul auto;
10. Ordinul ministrului sănătății nr. 658/2013 pentru aprobarea Listei medicamentelor, materialelor sanitare, echipamentelor medicale, echipamentelor de protecție, a serviciilor, combustibililor și lubrifianților pentru parcul auto, pentru care se organizează proceduri de achiziție centralizate la nivel național, cu modificările și completările ulterioare;
11. Codul penal actualizat 2014 / Legea 286/2009 - CAPITOLUL V. *Infrațiuni contra sănătății publice, Art. 352. Zădărnicierea combaterii bolilor* (1). Nerespectarea măsurilor privitoare la prevenirea sau combaterea bolilor infecto-contagioase, dacă a avut ca urmare răspândirea unei asemenea boli, se pedepsește cu închisoare de la 6 luni la 2 ani sau cu amendă (2). Dacă fapta prevăzută în alin. (1) este săvârșită din culpă, pedeapsa este închisoarea de la o lună la 6 luni sau amendă.
12. Ordinul ministrului sănătății nr. 1.171 /2015 Ghid metodologic de implementare a programului național de prevenire, supraveghere și control al tuberculozei
13. Legea nr. 302 /2018 privind măsurile de control al tuberculozei.
14. Ordinul ministrului sănătății nr.793/2017 pentru modificarea cap. 2 din Ghidul metodologic de implementare a Programului național de prevenire, supraveghere și control al tuberculozei, aprobat prin Ordinul ministrului sănătății nr. 1.171/2015.



15. OMS6/04.01.2018 privind modificările și completarea OMS 1171/2015 pentru aprobarea Ghidului metodologic de implementare a Programului național de prevenire, supraveghere și control al tuberculozei.
16. ORDIN nr. 1.087 /2021 pentru prelungirea termenului de aplicare a prevederilor Normelor tehnice de realizare a programelor naționale de sănătate publică pentru anii 2017 și 2018, aprobate prin Ordinul Ministrului Sănătății nr. 377/2017, precum și modificarea și completarea acestora.
17. Ordinul Ministrului Sănătății nr. 355 /2022 privind aprobarea Metodologiei de implementare a proiectului-pilot privind modelul de îngrijire în sistem ambulatoriu a pacienților cu tuberculoză din România.
18. Hotărârea nr. 921/2020 privind aprobarea Listei bolilor infectocontagioase pentru care se instituie izolarea persoanelor, la domiciliul acestora, la locația declarată de acestea sau, după caz, în unități sanitare sau în locații alternative atașate acestora, precum și a Listei unităților sanitare de bază în care se tratează persoanele bolnave

## PARTEA A II –A

### MANAGEMENTUL CLINIC AL PACIENTULUI CU TUBERCULOZĂ

#### 1. DIAGNOSTICUL TUBERCULOZEI

**Scop:** Reducerea numărului de cazuri TB prin identificarea în stadii incipiente ale bolii

**Obiective:**

1. Investigarea bacteriologică și radiologică a tuturor pacienților cu simptomatologie clinică
2. Întărirea capacității DPF de diagnostic a TB

#### **A. Diagnosticul tuberculozei pulmonare**

**Diagnosticul clinic:** unii pacienți (20-40% din cazuri) sunt asimptomatici, dar în majoritatea cazurilor pacienții prezintă cel puțin 1 sau două simptome care îi determină să solicite asistența medicală: simptomul comun este tusea (95% cazuri), care durează cel puțin 3 săptămâni; alte semne: pierdere ponderală, astenie, febră, transpirații nocturne, dureri toracice, dispnee, hemoptizie.

Investigarea pacienților pentru care există suspiciunea de tuberculoză, identificată pe baza datelor clinice sau prin examen radiologic (caz suspect) se va face cu predilecție în ambulatoriu. Cazurile identificate ca fiind suspecte la medicul de familie sau în alte servicii medicale publice sau private inclusiv serviciile de boli infectioase sunt îndrumate către DPF conform domiciliului real declarat unde vor beneficia de consult de specialitate, examen radiologic și examen bacteriologic. Pacientul suspect TB internat într-o secție cu alt profil decât pneumologie cu domiciliul real în alt județ, va fi îndrumat pentru consult în vederea diagnosticului de tuberculoză în dispensarul din teritoriul de care aparține spitalul respectiv.

Doar cazurile ce reprezintă o urgență medicală (hemoptizie, insuficiență respiratorie, alte condiții amenințătoare pentru viață) vor fi îndrumate pentru spitalizare în compartimentele și secțiile care tratează pacienți cu TB din structura spitalelor, în vederea investigării pentru suspiciunea de tuberculoză.

**Diagnosticul bacteriologic:** este singurul criteriu care stabilește diagnosticul de certitudine al TB. Este efectuat în majoritatea cazurilor din sputa expectorată spontan, dar se pot folosi și alte prelevate patologice.

**Examinarea bacteriologică este principala metodă pentru diagnosticul de certitudine al TB.**

Recoltarea sputei de la suspecții de TB este esențială pentru stabilirea diagnosticului.

Se recoltează întotdeauna 2 probe de spută separate, chiar și la suspecții la care examenul radiologic pulmonar este normal.

Randamentul investigației bacteriologice este condiționat de calitatea probelor de spută recoltate. Una dintre probe poate fi recoltată de către pacient la domiciliu, dimineața devreme, înainte de a mânca, (după ce pacientul s-a spălat pe dinți) și a doua recoltează în cursul vizitelor pacientului la dispensar sub supravegherea unui lucrător sanitar.

Pentru detalii privind recoltarea sputei și altor produse biologice se va consulta **anexa 20** la prezentul Ghid metodologic (Recoltarea produselor biologice).

După recoltarea sputei se va completa „*Formular pentru solicitare / raportare examen bacteriologic pentru tuberculoză*” prevăzută în **anexa 21** la prezentul Ghid metodologic.

La cazurile cu suspiciune înaltă de TB sau la care se confirmă diagnosticul de TB prin examen microscopic și la care se decide inițierea tratamentului în ambulator se va face testare genetică (GeneXpert MTB/Rif sau Ultra).

Suspiciunile înalte de TB-DR, contactii bolnavilor cu MDR/XDRTB, copiii și pacienții cu infecție HIV vor fi investigați obligatoriu prin test GeneXpert. În vederea efectuării testelor moleculare de tip GeneXpert sau LPA se va completa formularul „*Formular pentru solicitare / raportare teste genetice pentru tuberculoză*” din **anexele 22 și 23** la prezentul Ghid metodologic.

*În cazul în care primele 2 probe recoltate sunt negative la examenul microscopic și suspiciunea de TB se menține, se repetă recoltarea după manevre de provocare și examinarea bacteriologică în aceleași condiții (maxim 4 specimene).*

Examenul microscopic al froiului de spută utilizând metoda de colorare Ziehl-Neelsen sau cu substanțe fluorescente (conform recomandărilor OMS) este esențial în controlul TB pentru că ajută la identificarea bolnavilor cu contagiozitatea cea mai ridicată și care prezintă cel mai mare risc pentru persoanele din jur. Un număr mare de BAAR pe froiul indică un număr mare de bacili expectorați. Rezultatul este pozitiv dacă sputa conține mai mult de 5.000 bacili/ml.

*Decelarea BAAR în examenul microscopic direct nu înseamnă neapărat identificarea *M. tuberculosis*.*

Cultivarea micobacteriilor din spută este o metodă cu sensibilitate mai mare pentru confirmarea diagnosticului de TB (rezultat este pozitiv dacă sputa conține mai mult de 50 bacili/ml) și crește cu până la 25% numărul cazurilor de TB confirmată bacteriologic. Se efectuează în laboratoare specializate pentru micobacteriologie TB de nivel II și III și se poate efectua pe medii solide - cum este mediul Lowenstein-Jensen și pe mediul lichid Middlebrook 7H9 acolo unde există dotarea necesară.

*Cultivarea *M.tuberculosis*(MT) :* obținerea culturii pozitive, urmată de identificarea MT este testul de confirmare a cazului. Cultivarea MT pe medii solide poate dura 3-8 săptămâni până la obținerea rezultatului. Cultivarea în mediul lichid scurtează timpul de pozitivare la 1-2 săptămâni.

**Este obligatorie identificarea culturilor pozitive pentru toate cazurile, pentru confirmarea apartenenței la complexul *M. tuberculosis*. O cultură pozitivă neidentificată nu este finalizată.**

Doar culturile pozitive identificate a aparține complexului *M. tuberculosis* vor fi subiectul efectuării testelor de sensibilitate (ABG) la medicamentele anti-TB.

**Confirmarea diagnosticului de TB pulmonară și instituirea tratamentului se fac de către medicul pneumolog.**

### Identificarea *MT* și testarea sensibilității:

Identificarea apartenenței unei culturi obținute pe mediul solid Lowenstein-Jensen sau pe mediul lichid Middlebrook 7H9 la complexul *M. tuberculosis* se face cu ajutorul testului imunocromatografic Ag MPT64.

După identificarea MT se efectuează testarea sensibilității la medicamentele anti-TB cu scopul depistării tulpinilor bacteriene rezistente.

Se vor efectua testele de diagnostic rapid molecular, în special în cazul suspiciunii de TB MDR/XDR: testul GeneXpert sau/și testul LPA. .

**Rezultatul testelor moleculare trebuie comunicat clinicianului și trebuie să stea la baza deciziei terapeutice fără a aștepta rezultatul culturii !**

Testul GeneXpert MTB/RIF Ultra sau GeneXpert MTB/XDR se poate efectua atât din prelevatul clinic neprocesat (spută sau alte tipuri de prelevate clinice), cât și din sedimentul rezultat în urma decontaminării. În specițiile clinice în care testul de GeneXpert a detectat prezența complexului MT el va detecta și existența/sau nu a rezistenței la RIF asociată mutațiilor din gena *rpoβ*.

Testul de LPA GenoType MTBDR<sub>plus</sub> v2.0 care se poate efectua în toate laboratoarele de bacteriologia TB de nivel III dotate cu aparate semiautomate sau automate de LPA. Acesta este un test molecular calitativ care permite identificarea complexului MT și simultan a existenței rezistenței la RMP(RIF) și/sau INH prin detectarea mutațiilor specifice din genele *rpoβ* și *katG/inhA*. Testul de LPA este recomandat a se efectua tuturor prelevatelor clinice pozitive la microscopie (testul direct) sau culturilor la care complexul MT este prezent (testul indirect).

Efectuarea testelor moleculare de diagnostic care determină prezența rezistenței la RMP(RIF) și/sau INH nu elimină efectuarea ABG din cultură pe mediul solid și/sau lichid. ABG din cultură este necesară pentru determinarea prezenței rezistențelor și la alte medicamente anti-TB.”Cerere ABG seria I (HIN și RMP)” prevăzută în **anexa 24** la prezentul Ghid metodologic, ”Cerere ABG seria II(extinsă) către LNR” prevăzută în **anexa 25** la prezentul Ghid metodologic.

Rezultatul testărilor la medicamentele anti-TB se transmite completând formularul de “Rezultat antibiogramă *Mycobacterium tuberculosis*” prevăzut în **anexa 26** la prezentul Ghid metodologic.

Testarea sensibilității la medicamentele anti-TB de linia I (HR pentru cazurile noi –ABG inițială și retratamente) se efectuează în toate laboratoarele de bacteriologia TB de nivel III, în timp ce testarea sensibilității medicamentelor anti-TB de linia a II-a se va efectua doar în LNR.

**Testele de sensibilitate sunt obligatorii pentru toate cazurile TB confirmate în cultură. ABG se repeta în cazul persistenței culturilor pozitive sau repositivării la T5.**

Dacă unul din testele moleculare efectuate (GeneXpert sau LPA) arată prezența unei tulpini rezistente la RMP( RIF) este recomandat ca pacientul respectiv să fie evaluat de către un centru de TB-MDR în care să se decidă schema terapeutică adecvată . La aceste cazuri va fi efectuată ABG de linia a II-a (extinsă).

PNPSCT are în vedere nu numai identificarea și tratarea bolnavilor sursă de infecție, dar și limitarea apariției și răspândirii tulpinilor cu rezistență la medicamentele anti-TB. Rezistența tulpinilor este în general consecința nonaderenței pacientului la tratament, a tratamentului incorect prescris sau incorect administrat, putând duce la eșec terapeutic.

**Rezistența inițială** a tulpinilor de MT se întâlnește la pacienții care nu au primit niciodată vreun tratament anti-TB sau au primit pentru un interval de timp mai scurt de o lună.

**Rezistența dobândită** a tulpinilor de MT poate fi întâlnită la pacienții care au primit cel puțin o lună de tratament anti-TB.

*Diagnosticul radiologic:* examenul radiologic este metoda utilizată frecvent pentru diagnosticul TB pulmonare.

Modificările radiologice din TB pulmonară (leziunile infiltrative, cavitare, fibrotice) au sensibilitate mare, dar specificitate redusă.

Diagnosticul radiologic toraco pulmonar folositor atât pentru depistare cât și pentru orientarea diagnosticului de la suspiciune către mare probabilitate de TB, plasat pentru mult timp către sfârșitul algoritmului de diagnostic în TB, și-a schimbat în ultimii 5 ani poziția în planul de depistare și diagnosticare a bolii.

Aceasta schimbare se datorează următoarelor avantaje:

- acces facil la aceasta metodă
- costuri mici,
- posibilitate de investigație mobilă,
- calitate foarte bună a imaginii,
- risc minim de iradiere și
- obținerea unor rezultate rapide (în radiologia digitală, mai ales) dând astfel posibilitatea unei examenelor bacteriologice moleculare rapide.

Metoda are și o serie de dezavantaje:

- specificitatea este scăzută, imaginile sunt bi-dimensionale,
- variabilitate de interpretare a imaginilor radiologice,
- expunerea pacienților la radiația ionizantă,
- necesita personal pregătit profesional, etc.

Moduri de utilizare ale investigației radiologice toraco pulmonare în depistarea și diagnosticul și monitorizarea tuberculozei pulmonare:

- metodă de triaj: la persoanele cu simptome respiratorii, este utilă în procesul de decizie asupra diagnosticului și a managementului cazurilor;
- metodă de screening sistematic pentru depistarea și diagnosticul TB active,
- metodă de diagnostic la copii, la persoane imunodeprimăte ( infectate HIV sau alte imunodeficiente )
- metodă de excludere a TB active în asociere cu examenul bacteriologic înainte de instituire a chimioterapiei preventive
- metodă de monitorizare și depistare a complicațiilor sau sechelelor TB.

Ultrasonografia, tomografia computerizată toraco pulmonară, imagistica prin rezonanță magnetică nucleară, computer tomografia cu emisie de pozitroni nu își găsesc încă, în mod programatic, locul în diagnosticul TB, fiind utile în situații limitate în care nici investigațiile imagistice uzuale nici bacteriologia sputei nu confirmă diagnosticul sau în situații în care sunt necesare intervenții chirurgicale care impun astfel de metode.

*Analizele de laborator* recoltarea acestora este necesară atunci când se ia decizia inițierii tratamentului în ambulator sau în spital. Pachetul minim recomandat este:

- Hemoleucograma, VSH, Biochimie (TGO, TGP, uree, creatinină, glicemie, acid uric). Acestea sunt utile pentru stabilirea gravității bolii (anemie, inflamație crescută, diabet zaharat, citoliza hepatică, gută)

În cazul în care există modificări importante ale acestor parametrii pacienții vor fi spitalizați sau trimiși pentru consult în alte servicii medicale pentru o gestionare mai rapidă și mai eficientă a comorbidităților sau complicațiilor.

**Este obligatoriu ca fiecare pacient TB să aibă statusul HIV cunoscut.**

Algoritmul de diagnostic al TB este prezentat în **anexele 27, 27A, 27B și 27C** la prezentul Ghid metodologic.

Datele privind rezultatele examenului bacteriologic sunt înregistrate în registrul de laborator prevăzut în **anexa 28** la prezentul Ghid metodologic.

### **B. Diagnosticul TB chimiorezistente și în special TB-DR**

Pentru identificarea spectrului de rezistență a tulpinilor de MT izolate, este esențială efectuarea corectă a testelor de sensibilitate la medicamentele anti-TB. Suspiciunea de rezistență la medicamentele anti-TB poate fi clinică, dar certitudinea este dată de rezultatul testului de sensibilitate în vitro (ABG, testele genetice). Este detaliat în Ghidul național de management al cazurilor de tuberculoză chimiorezistentă aprobat prin OMS 1701/2020 publicat în MO nr.917/8.10.2020.

### **C. Diagnosticul asocierii morbide TB-HIV/SIDA**

Între infecția cu virusul HIV și TB există o strânsă legătură reciproc agravantă, recunoscută în ultimele decenii.

Riscul de îmbolnăvire TB a persoanelor infectate HIV este de 10 ori/an mai mare de comparativ cu persoanele HIV negative.

Alături de alți oportuniști MT afectează în sens negativ evoluția naturală a infecției HIV.

Conform Ghid Național Managementul cazurilor TB /HIV aprobat prin ORDIN Nr. 6/2018 din 4 ianuarie 2018 privind modificarea și completarea Ordinului ministrului sănătății nr. 1.171/2015 pentru aprobarea Ghidului metodologic de implementare a Programului național de prevenire, supraveghere și control al tuberculozei vor fi testate HIV toate cazurile de TB pulmonare și extrapulmonare respectând legislația în vigoare, după consiliere prealabilă. Orice persoană infectată HIV trebuie evaluată bacteriologic și radiologic în vederea depistării precoce a TB, în spitalele de boli infecțioase.

Orice caz HIV la care se începe tratamentul TB trebuie anunțat/declarat DPF .

### **D. Diagnosticul TB extrapulmonare**

Diagnosticul TB extrapulmonare este dificil și necesită excluderea altor condiții patologice de către medicii din specialitățile implicate prin efectuarea de investigații suplimentare și va fi susținut de examenul bacteriologic BAAR și/sau histopatologic.

*În cazul în care există localizări multiple dintre care cel puțin una pulmonară, primează diagnosticul de TB pulmonară.*

Cele mai frecvente localizări extrapulmonare ale TB sunt: pleurezia TB, limfadenita TB, meningita TB (cu sau fără TB miliară), pericardita TB, TB peritoneală și ascita TB, TB osteo-articulară, TB urogenitală, TB gastro-intestinală, TB oculară, TB otică, TB endocrină, TB cutanată.

*În cazul în care există localizări multiple dintre care cel puțin una pulmonară, primează diagnosticul de TB pulmonară.*

### **E. Diagnosticul tuberculozei la copil**

Diagnosticul TB la copil este foarte dificil și necesită mai multe criterii . Modul detaliat de diagnostic și tratament este abordat în Ghidul pentru managementul cazurilor de TB la copil din 2017 , aprobat prin ORDIN Nr. 6/2018 din 4 ianuarie 2018 privind modificarea și completarea Ordinului

ministrului sănătății nr. 1.171/2015 pentru aprobarea Ghidului metodologic de implementare a Programului național de prevenire, supraveghere și control al tuberculozei.

## 2. TRATAMENTUL TUBERCULOZEI

**Scop:** Tratamentul tuberculozei urmărește vindecarea bolnavului cu TB și întreruperea transmiterii bolii în comunitate, aducând beneficii atât individului cât și comunității.

**Obiective :** Prin tratamentul antiTB se urmărește:

1. debacilizarea leziunilor TB (scăderea rapidă a numărului bacililor în fază de creștere activă), ce are ca efecte ameliorarea simptomelor, prevenirea complicațiilor și a deceselor, prevenirea recidivelor și scăderea transmiterii bolii către indivizii susceptibili.
2. eradicarea populațiilor de bacili dormanți pentru vindecarea durabilă după încheierea tratamentului (prevenirea reîmbolnăvirilor)
3. prevenirea apariției rezistențelor la medicamente pe parcursul tratamentului și a răspândirii tulpinilor rezistente

Tratamentul cazurilor de TB se face cu asocieri de medicamente antiTB adaptate spectrului de sensibilitate al micobacteriei:

- cazurile la care nu se identifică rezistență la rifampicină se tratează cu schemă standardizată pentru TB sensibilă, ce include 4 medicamente ("de linia I") - izoniazidă, rifampicină, pirazinamidă și etambutol, timp de 6 luni;
- cazurile de TB cu germeni rezistenți la medicamente antiTB se tratează cu regimuri individualizate, ce cuprind medicamente cu eficacitate antiTB cunoscută, cu sensibilitate dovedită prin antibiogramă sau cu rezistență puțin probabilă, pe o perioadă mai lungă de timp, până la 24 luni.
- în afară de cazurile la care se identifică prin teste de sensibilitate chimiorezistența MTB, administrarea altor regimuri în afara celui standard pentru TB-DS se poate indica în următoarele situații:
  - suspiciune foarte înaltă de rezistență la medicamentele antiTB, ce nu poate fi dovedită datorită lipsei confirmării bacteriologice; în această situație se poate începe o schema de tratament individualizat, numai după discutarea cazului în colectivul de TB;
  - apariția de reacții adverse majore la medicamentele antiTB din schemele terapeutice standardizate;
  - coexistența unor boli asociate și interacțiuni medicamentoase care contraindică administrarea medicamentelor din schemele standard;
  - identificarea altor micobacterii, în afara complexului tuberculosis (NTM).

### **Principiile tratamentului antituberculos:**

- Accesul la tratament este gratuit și egal pentru toți bolnavii prin PNPSCT ;
- Medicamentele antiTB se administrează fără întreruperi, zilnic pe toată durata tratamentului. Administrarea intermitentă nu mai este recomandată de OMS decât pentru medicamentele care au indicație de administrare intermitentă(3/7) în posologie (bedaquilina)
- Dozele de medicamente antiTB se ajustează în funcție de greutate;
- Tratamentul antiTB se administrează sub directă observare: administrare supervizată de către personal medical sau alte persoane din comunitate, special instruite sau prin alte metode de observare, inclusiv prin mijloace video sau audio.

- Eficacitatea tratamentului antiTB crește prin utilizarea combinațiilor de antibiotice cu doze fixe (singura combinație cu doze fixe disponibilă în prezent în România este combinația Isoniazidă 150 mg- Rifampicină 300 mg)

Administrarea regimului optim de tratament trebuie susținută prin pachetele de măsuri ce au drept scop creșterea aderenței la tratament. Acestea vizează informarea și educarea pacientului, asigurarea de suport psihologic și social, monitorizarea administrării fiecărei doze de tratament, identificarea și tratarea precoce a reacțiilor adverse și asigurarea medicației adjuvante pentru combaterea acestora. Evaluarea se va face prin completarea ” *Fișei de reacții adverse*” administrate de medic sau asistentul medical, prevăzută la **anexa 29** la prezentul Ghid metodologic.

Rareori, cazurile de TB necesită asocierea de proceduri chirurgicale, care au doar rol adițional tratamentului medicamentos eficient.

Pentru pacientul cu BK pozitiv în microscopie în perioada de contagiune (primele 2- 3 săptămâni de la diagnosticare) și la pacientul TB nedepasabil, asistenta medicală din dispensar va efectua săptămânal vizite la domiciliul pacientului pentru a distribui medicația și a identifica și monitoriza eventualele reacții adverse, utilizând mașina de program sau altă modalitate de deplasare deja agreată la nivel de dispensar. În aceeași perioadă de risc epidemiologic medicul pneumolog se poate deplasa la domiciliul pacientului, dacă starea acestuia o impune.

#### **A. Tratamentul tuberculozei cu germeni sensibili**

- Tratamentul TB cu germeni sensibili se face cu regimul standard pentru TB-DS cu durată de 6 luni zilnic, ce constă din administrarea timp de 2 luni de izoniazidă (H), Rifampicină (R), Pirazinamidă (Z) și Etambutol (E), urmat de faza de continuare timp de 4 luni cu Isoniazidă (H) și Rifampicină (R):

2HRZE/4HR

Regimul standard se administrează la toate tipurile de caz (caz nou, recidiva, retratament după eșec, retratament după abandon) la care s-a dovedit sensibilitatea MT.

- Alte regimuri terapeutice (inclusiv regimuri bazate pe fluoroquinolone) nu s-au dovedit la fel de eficiente și nu sunt recomandate pentru tratamentul TB-DS.
- Posologia recomandată pentru administrarea medicamentelor este în doză unică, odată pe zi atât în faza inițială cât și de continuare.
- Prelungirea peste 6 luni a duratei de tratament pentru pacienții cu TB-DS nu s-a dovedit superioară ca eficacitate față de regimul standard cu durată de 6 luni; în aceste condiții, prelungirea duratei de tratament peste 6 luni la cazurile de tuberculoză pulmonară se poate lua în considerare numai în situații excepționale, cu leziuni foarte extinse și/sau cu negativare tardivă .
- OMS nu recomandă prelungirea fazei intensive la pacienții cu TB-DS la care examenul microscopic din spută este pozitiv la încheierea fazei intensive.
- Toate cazurile de TB (cu atât mai mult cele la retratament) trebuie să beneficieze de un test genetic (GeneXpert) înainte de inițierea tratamentului antiTB; în cazul identificării rezistenței la rifampicină, se va iniția regim de tratament adecvat pentru TB-DR; în cazul în care nu se identifică rezistență la RMP, se recomandă regimul standard pentru TB-DS.
- Individualizarea regimului de tratament reprezintă introducerea în schema terapeutică a unuia sau mai multor medicamente de linia a IIa. Prelungirea fazei inițiale, de continuare sau a întregii durate de administrare a tratamentului standard pentru TB-DS sau omiterea din motive justificate pentru o anumită perioadă a unuia din medicamente nu va fi consemnată ca individualizare a regimului terapeutic.
- Cazurile de TB-DS pot fi tratate în ambulatoriu, cu excepția situațiilor când au indicație specială pentru spitalizare:
  - Spitalizarea cazurilor de TB pulmonară cu microscopie negativă și extrapulmonară trebuie să fie limitată numai la cazurile severe;

- Cazurile pulmonare cu microscopie pozitivă pot începe tratament în ambulatoriu, dacă se poate asigura tratament direct observat în condiții de izolare.
- Pentru toate cazurile de TB-DS se completează "Fișa de tratament a tuberculozei" de către medicul din dispensar sau spital care a decis inițierea tratamentului prevăzută în anexa 30 la prezentul Ghid metodologic.

## Medicamentele antituberculoase de linia I

Medicamentele antiTB "de primă linie" indicate în tratamentul TB sensibile sunt: Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida și Etambutolul (vezi tabelul II).

*Tabelul II. Medicamentele antiTB esențiale, mod de acțiune, forme de prezentare, cale de administrare și dozaj în funcție de ritmul de administrare*

Medicamentul	Modul de acțiune	Calea de administrare	Ritmul de administrare 7/7	
			Doză recomandată	Doză maximă
Isoniazida (H)	bactericid	oral / inj	5 (4-6)	300
Rifampicina (R)	bactericid	oral / inj	10 (8-12)	600
Etambutol (E)	bacteriostatic	oral / inj	15 (15-25)	1600
Pirazinamida (Z)	bactericid	oral	25 (20-30)	2000

- *Combinatiile în doze fixe de medicamente antiTB* includ cel puțin INH și RMP. Sunt recomandate întrucât asigură creșterea complianței și previn monoterapia accidentală care ar putea produce chimiorezistență. În România, în prezent există o singură formă de combinații fixe H150 R300
- *Medicamentele antiTB de linia I sub formă injectabilă sau siropuri*. Pentru situații speciale există alternativa preparatelor medicamentoase sub formă de soluții injectabile, perfuzabile sau siropuri. Formele injectabile sau perfuzabile permit administrarea unui tratament corect la cazurile de TB la care nu este posibilă administrarea pe cale orală:
  - a) intoleranțe digestive severe la medicamentele orale (greață, vărsături)
  - b) sindroame de malabsorbție
  - c) dificultăți de deglutiție
  - d) intervenții chirurgicale în sfera digestivă
  - e) pacienți cu stare generală gravă, comatoși,
  - f) meningite sau meningo-encefalite tuberculoase
  - g) pacienți cu TB ce sunt supuși intervențiilor chirurgicale în perioada pre și postoperatorie.

Siropurile sunt recomandate în special copiilor până la vârsta de 6 ani; INH sirop poate fi folosită inclusiv pentru tratamentul profilactic al TB.

**Vitamina B6 (Piridoxina)** se administrează pentru a preveni neuropatia indusă de INH la persoanele cu risc: femei însărcinate, sugari, persoane infectate HIV, diabetici, alcoolici, malnutriți, bolnavi cu insuficiența renală, persoane cu vârstă avansată<sup>1</sup> sau pentru tratarea neuropatiei periferice induse de INH. Doza de vitamina B6 este de 50mg/zi în scop preventiv și 100mg/zi în cazul prezenței neuropatiei.



**Cortizonul** se recomandă în asociere cu tratamentul antiTB în meningita, pericardită și miliară TB pentru o durată medie de 6-8 săptămâni

Se încurajează inițierea tratamentului în ambulatoriul tuturor cazurilor care nu au criteriile de spitalizare

#### **Criterii de inițiere a tratamentului TB în ambulatoriu**

- Pacienți cu TB pulmonară și extrapulmonară cu examen microscopic negativ (fără risc de contagiozitate);
- Pacienți cu microscopie negativă și pozitivă confirmați genetic (GeneXpert), fără rezistență la RMP;
- Pacienți cu TB pulmonară sau extrapulmonară confirmați histopatologic;
- Pacienți cu microscopie negativă confirmați prin culturi pozitive fără rezistență la RMP;
- Pacienți cu microscopie pozitivă, fără rezistență genetică la RMP, care au posibilitatea de izolare la domiciliu.

#### **Criterii de inițiere a tratamentului TB în regim de spitalizare**

- TB cu criterii de contagiozitate (examen microscopie directă din spută cu rezultat pozitiv mai mult de 1+) dacă nu au posibilitate de izolare la domiciliu.
- identificarea la diagnostic de M Tb rezistentă prin metode genetice (rezistența la RMP - Genexpert cu identificare de mutații rpoB) dacă nu au posibilitate de izolare la domiciliu sau compliantă scăzută la tratament .
- forme severe de TB (insuficiență respiratorie, hemoptizii importante, cașexie)
- forme complicate de TB (empiem pleural, pneumotorax)
- comorbidități asociate, atunci când nu pot fi manageriate în ambulatoriu (HIV, afecțiuni hepatice, boli renale, etc)
- reacții adverse la medicația antiTB care nu pot fi controlate în ambulatoriu (afectare hepatică, psihopatii, reacții alergice , etc.)
- condiții sociale sau alte situații identificate ce ar putea duce la abandon
- asociere TB – infecție SARS COV2 dacă nu au posibilitate de izolare la domiciliu

Pacientul care prezintă unul sau mai multe criterii de spitalizare se trimite spre internare în compartimentele și secțiile care tratează pacienții cu TB din structura spitalelor e cele mai apropiate de domiciliu pacientului.

#### **Conduita în caz de întrerupere a tratamentului antiTB :**

Datorită duratei lungi a tratamentului și posibilității apariției unor evenimente pe parcursul acestuia, sunt posibile omisiuni de doze Când acestea apar, trebuie semnalizate și corectate din timp.

Durata întreruperilor, analiza cauzelor acestora și situația bacteriologică dirijează atitudinea în această situație (reluarea întregului curs de tratament sau doar prelungirea acestuia cu zilele omise). Dozele omise trebuie notificate în fișa de tratament și softul aferent programului . *Dacă întreruperea apare pe parcursul fazei de continuare, după ce pacientul a primit peste 80% din doză, nu e necesară reluarea acestuia dacă pacientul se menține negativ bacteriologic.* Pentru atitudinea în caz de abandon vezi pagina 17.

## **B. Particularități de tratament al unor forme speciale de TB :**

### **• TB pulmonară cu bacteriologie negativă**

Absența confirmării bacteriologice pentru *M. tuberculosis* din produse prelevate corect, în repetate rânduri la persoane cu semne clinice și/sau modificari radiologice foarte sugestive pentru TB nu exclude diagnosticul de TB. Aceste cazuri se tratează similar cu TB-DS, cu excepția cazurilor cu probabilitate mare de rezistență medicamentoasă - ex contact cu caz de TB-DR, când se tratează conform spectrului de rezistență al cazului sursă după discutarea cazului în cadrul comisiei. La cazurile fără confirmare bacteriologica se recomandă investigații suplimentare (bronhoscopie, lavaj bronhiolo-alveolar, biopsie pulmonară, etc)

### **• TB extrapulmonară** necesită o abordare multidisciplinară între pneumolog și medicii de alte specialități:

- **Meningita TB** se tratează timp de 9-12 luni: primele 2 luni cu combinație HRZE, după care se continuă H și R încă 7-10 luni; EMB 1 are o penetrabilitate redusă la nivelul meningelui normal dar utilizarea sa este justificată de creșterea acesteia în condițiile meningelui inflammat. Schema terapeutică H: 15 mg/kg/zi, Z: 40 mg/kg/zi, R: 20 mg/kg/zi, E: 20 mg/kg/zi. Corticoizii se recomandă de rutină sub formă de dexametazonă 8mg/zi sau prednison 1 mg/kg/zi (nedepășind 60 mg/zi) pe o perioadă de 3-4 săptămâni, după care se reduce progresiv doza, în următoarele 3-4 săptămâni.
- **Pericardita TB** se tratează cu regim standard pentru TB-DS cu durată de 6 luni, asociat cu tratament antiinflamator; corticoizii se recomandă la cei cu risc crescut de complicații în contextul inflamației: revărsate pericardice mari, semne precoce de constricție pericardică, nivele crescute ale markerilor de inflamație
- **Tuberculoza ganglionară și osoasă** necesită prelungirea fazei de continuare a tratamentului standard până la 12 luni.

### **• TB diseminată hematogen (miliara tuberculoasă)** necesită asocierea corticoterapiei, în special dacă se asociază și afectarea neurologică și prelungirea tratamentului până la 9- 12 luni

## **C. Tratamentul TB sensibile în situații speciale**

### **• Infecția HIV**

Tratamentul antiTB la pacientul infectat HIV are câteva particularități datorate:

- asocierii tratamentului antiretroviral și posibilității apariției de interacțiuni medicamentoase,
- reacțiilor paradoxale ce sunt uneori interpretate drept agravare clinică (IRIS – Sindrom de reconstrucție imună) și
- potențialului apariției rezistenței la RMP și riscului de recidivă

În cazul descoperirii concomitente a celor două afecțiuni, tratamentul antiTB va fi instituit în colaborare cu medicul infecționist care tratează și monitorizează pacientul cu HIV; tratamentul TB se inițiază primul, urmat de tratamentul antiretroviral, de preferat în primele 2 săptămâni la pacienții cu imunodepresie severă ( $CD4 < 50 \text{ cel/ul}$ ) și după 8-12 săptămâni pentru cei cu valori ale  $CD4 > 50 \text{ cel/ul}$ . În cazul pacienților cu meningită TB și infecție HIV tratamentul antiretroviral nu se administrează în primele 8 săptămâni de la inițierea tratamentului antiTB-

Durata recomandată a tratamentului este de 6 luni; aceasta poate fi prelungită până la 9 luni (prin prelungirea duratei fazei de continuare la 7 luni) la cei care din anumite motive nu primesc tratament antiretroviral, la cei cu risc de recidivă și la forme extrapulmonare de TB asociate infecției HIV. Sunt

disponibilele medicamente antiretrovirale (inhibitori de proteaze, inhibitori reverstranscriptazei non-nucleozidice) care nu prezintă interacțiuni potențiale cu RMP, permițând administrarea simultană a cele două terapii.

- **Sarcină și alăptare**

TB la femeia însărcinată induce un risc substanțial de morbiditate atât pentru gravidă cât și pentru făt dacă nu este diagnosticată și tratată la timp. Pacientele însărcinate și cu TB trebuie atent evaluate, atât din punct de vedere al vârstei gestaționale cât și al severității bolii pulmonare. Sarcina nu este o contraindicație pentru tratamentul antiTB iar în cazul TB-DS se face cu regimul standard. Gravida va primi și Piridoxină 50mg/zi.

La mamele care alăptează aflate în tratament antiTB, cea mai mare parte a medicamentelor antiTB se vor găsi în lapte în concentrații care reprezintă doar o mică fracțiune din doza recomandată la copii. Nici un efect nu a fost identificat la copiii cu expunere, pe parcursul întregului tratament.

Mama și copilul nu ar trebui separați decât dacă mama este pozitivă în microscopie, situație în care copilul trebuie izolat primele 2 săptămâni în care mama primește tratament antituberculos, perioadă după care nu mai este considerate contagioasă. Când mama și copilul sunt împreună, trebuie să își petreacă acest timp în încăperi foarte bine ventilate sau afară. Este obligatoriu ca mama să poarte mască de protecție, până când devine necontagioasă.

Chimioprofilaxia la nou-născut va fi luată în considerare, în funcție de status-ul bacteriologic al mamei și de momentul instituirii tratamentului antiTB al acesteia. În cazul în care mama este identificată cu examen bacteriologic pozitiv în microscopie în momentul nașterii, sau dacă este negativă, dar nu a încheiat tratamentul antiTB, se poate lua în considerare administrarea chimioprofilaxiei cu INH a nou-născutului, cu atenta monitorizare a funcției hepatice și asocierea de piridoxină.

Vaccinarea BCG va fi amânată până la terminarea chimioprofilaxiei și va fi efectuată numai după testarea la tuberculină a sugarului.

- **Tratamentul antiTB și contracepția.**

RMP interacționează cu medicația contraceptivă orală scăzând nivelul de protecție a anticoncepționalelor. Astfel, o bolnavă cu TB, activă sexual, în tratament cu RMP trebuie sfătuită să utilizeze și un mijloc contraceptiv mecanic sau sterilet.-

- **Tratamentul antiTB și bolile hepatice:**

Dintre medicamentele antiTB de linia I, INH, RMP și mai ales PZM pot avea efect toxic hepatic. Acesta poate fi mai exprimat la pacienții cu boli hepatice preexistente. Înainte de începerea tratamentului antiTB este importantă cunoașterea istoricului de boală hepatică și evaluarea funcției hepatice.

Anumite condiții (purător de virus, istoric de hepatită acută sau consumator de alcool) nu impun limitări în administrarea medicației antiTB, ci numai monitorizare atentă, reacțiile hepatotoxice putând apărea mai frecvent la acești pacienți.

La pacienții cu boală hepatică avansată (hepatite, ciroză hepatică) se recomandă urmărirea atentă a transaminazelor, eventual evitarea administrării PZM. Dacă în timpul administrării tratamentului apare citoliza hepatică cu creșterea de cel puțin 5 ori a valorii transaminazelor la pacient asimptomatic, și de cel puțin 3 ori mai mari la pacient simptomatic se întrerupe tratamentul până la normalizarea valorilor probelor hepatice (3-10 zile) cu reluarea pe rând a medicației antiTB cu potențial hepatotoxic, în doze crescute progresiv la 2-3 zile până doza utilă. De obicei, RMP se introduce primul și PZM ultimul. Pentru a se asigura o schemă terapeutică eficientă, pe parcursul introducerii medicației se continuă administrarea de EMB asociat cu alte medicamente antiTB cu toxicitate hepatică. Pe cât posibil, se fac eforturi pentru menținerea în schemă a RMP și INH .

- **Tratamentul antiTB la bolnavul cu insuficiență renală (IR)**

Administrarea tratamentului antiTB la pacienții diagnosticați cu IR are în vedere utilizarea următoarelor medicamente antiTB, a căror toxicitate renală este redusă sau absentă INH, RMP și PZM , cu administrare în doze normale.

Intrucât EMB se elimină pe cale renală, el se va folosi în doze mici (în funcție de clearance-ul la creatinină) și se va monitoriza funcția renală pe toată durata tratamentului.

OMS recomandă în IR cronică doze normale de PZM, iar ca schemă de tratament: 2 luni HRZ, urmat de 4 luni de HR în regim de 7/7 drept cea mai sigură alternativă. În cazul în care este necesară administrarea EMB, acesta va fi recomandat de 3 ori pe săptămână.

La bolnavii hemodializați, medicația antiTB se administrează imediat după ședința de hemodializă.

- **Tratamentul antiTB la bolnavul cu diabet zaharat**

TB-DS se tratează cu regimul standard la pacientul diabetic, dar trebuie avut în vedere faptul că RMP și EMB diminuează nivelele serice ale unor hipoglicemizante orale, cum ar fi compușii sulfonilureici. PZM are efect hiperglicemizant și trebuie administrată cu prudență la pacienții diabetici.

- **Tratamentul antiTB la pacientul comatos.**

Tratamentul antiTB standard este recomandat și în cazul pacientului comatos, evitându-se administrarea EMB datorită afectării nervului optic și imposibilității de monitorizare a acuității vizuale. În cazul disponibilității, se poate apela la următoarele modalități de administrare: INH și RMP pot fi administrate amândouă sub formă de sirop; RMP, prin perfuzie intravenoasă; INH și pe cale intramusculară, iar PZM transformată în pudră pe sonda nazogastrică. Când nu dispunem de toate formele de administrare menționate mai sus, condiționarea în tablete/ capsule impune administrarea acestora pe sondă nazogastrică.

- **Tratamentul antiTB în silicotuberculoza.**

La pacienții cu silicotuberculoză se recomandă tratament cu durată mai lungă decât cel standardizat, până la 9-12 luni, datorită penetrării dificile a medicației antiTB la nivelul parenchimului pulmonar fibrosat și a funcționării defectuoase a macrofagelor alveolare.

## **D. Tratamentul tuberculozei cu germeni rezistenți (TB DR)**

La pacienții la care testele genetice și ABG pentru INH și RMP sugerează TB-DR se aplică schema terapeutică individualizată ce ia în considerare istoricul terapeutic al pacientului, eventual contact anterior cu un caz cunoscut cu TB-DR; odată cu obținerea rezultatului ABG extinse, schema de tratament se va adapta astfel încât să se obțină o eficiență maximă terapeutică.

Tratamentul pacienților cu TB-DR se realizează conform Ghidul național de management al cazurilor de tuberculoză chimiorezistentă aprobat prin OMS 1701/2020 publicat în MO nr.917/8.10.2020.

## **E. Tratament ambulatoriu vs spitalizare pentru pacientul TB**

Pacientul la care se decide inițierea tratamentului antiTB, devine caz TB care poate începe tratamentul antiTB în ambulatoriu sau spital. Alegerea locului de administrare a tratamentului trebuie să țină cont de:

- starea clinică a pacientului

- prezența comorbidităților care ar putea contraindica tratamentul în ambulatoriu
- posibilitățile de izolare a pacientului contagios

Situația socială a pacientului nu ar trebui să reprezinte criteriu de spitalizare, deși de multe ori este un argument care duce la internarea pacientului. Colaborarea cu serviciile sociale și îmbunătățirea sistemului de administrare a tratamentului direct observat centrat pe pacient ar putea scădea numărul unor astfel de cazuri.

## **F. Tratamentul tuberculozei la copil**

Medicamentele antiTB esențiale folosite în terapia copilului sunt identice cu cele utilizate la adult. Se tratează conform schemelor cuprinse în Ghidul pentru managementul cazurilor de TB la copii aprobat prin ORDIN Nr. 6/2018 din 4 ianuarie 2018 privind modificarea și completarea Ordinului ministrului sănătății nr. 1.171/2015 pentru aprobarea Ghidului metodologic de implementare a Programului național de prevenire, supraveghere și control al tuberculozei.

### **4. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI**

**Scop:** Vindecarea pacientului în condiții de deplină siguranță

**Obiective:**

1. Monitorizarea standardizată a pacientului
2. Prevenirea reacțiilor adverse și a complicațiilor

#### **A. TB ACTIVE**

Monitorizarea evoluției cazului sub tratament atât în condiții de dispensar cât și de spitalizare este:

1. clinică: creștere în greutate, afebrilitate, dispariția tusei;
2. radiologică (cel puțin la sfârșitul fazei intensive și la sfârșitul tratamentului, iar pentru cazurile TB-DR la 3 luni): reducerea cavităților, ștergerea infiltratelor, fibrozarea nodulilor;
3. bacteriologică (vezi tabelul III);
4. biologică (funcția hepatică, funcția renală, hemoleucogramă) – la 2 săptămâni de la instituirea tratamentului și în orice moment al tratamentului în cazul apariției simptomatologiei sugestive pentru reacții adverse. Pentru pacienții care au avut inițial teste modificate și pentru cazurile TB-DR monitorizarea se face lunar.

Examenul clinic , radiologic și biologic au numai un rol orientativ în monitorizarea evoluției sub tratament.

**Tabelul III. Periodicitatea monitorizării evoluției sub tratament prin controlul sputei (microscopie și cultură)**

<b>Momentul controlului</b>	<b>TB-DS</b>	<b>Individualizat<sup>1*</sup></b>
La momentul diagnosticului (2 produse biologice)	T0	T0

La sfârșitul fazei inițiale (2 produse biologice)	T2**	*
În faza de continuare (2 produse biologice)	T5	
La sfârșitul tratamentului (2 produse biologice)	T6	

\*\*În cazul pozitivității se repetă după o lună, timp în care se continuă faza intensivă.

## 5. REACȚIILE ADVERSE ȘI INTERACȚIUNEA CU ALTE MEDICAMENTE

Medicamentele folosite în tratamentul TB–DS pot produce o varietate de reacții adverse, mai mult sau mai puțin frecvente și mai mult sau mai puțin severe. Unele pot fi ameliorate fără să fie nevoie de întreruperea tratamentului pentru a se evita dezvoltarea de rezistențe la medicamente antiTB. Cel mai frecvent aceste reacții apar în primele săptămâni de tratament și necesită rezolvare imediată și eficientă pentru a se păstra aderența la tratament a pacienților.

Pentru consemnarea efectelor adverse ale terapiei antiTB se va completa fișa de farmacovigilență pentru fiecare pacient și se va trimite către Agenția Națională a Medicamentelor și Dispozitivelor Medicale (ANMDM). Fișa se poate descărca de pe site-ul ANMDM.

Respectarea programului de monitorizare este important pentru surprinderea apariției reacțiilor adverse

Apariția de noi semne și simptome pe parcursul bolii în cursul tratamentului antiTB va fi evaluată ca și reacții secundare sau ca aparținând altor condiții patologice asociate.

Reacțiile adverse pot fi clasificate după impactul pe care îl au asupra tratamentului în:

- **Ușoare** – regimul de tratament nu se modifică;
- **Moderate** – necesită întreruperea medicamentului cauzal sau a tuturor medicamentelor pentru o perioadă scurtă de timp. După dispariția reacției adverse, reintroducerea medicamentelor întrerupte se face pe rând, în ordinea inversă a probabilității de a induce reacția adversă – se va introduce ultimul medicamentul presupus responsabil de reacția adversă;
- **Severe** – cum ar fi șocul, purpura sau febra; sunt reprezentate de orice eveniment medical care poate duce la deces, spitalizare sau prelungirea spitalizării existente, persistența unei dizabilități sau incapacități, apariția unei anomalii congenitale sau a unui defect congenital, oricare ar fi doza în care este administrat medicamentul respectiv. Necesită întreruperea definitivă a medicamentului cauzal și raportare obligatorie către autorități.

În cazul apariției de reacții adverse, așa cum sunt clasificate pe sisteme și organe afectate, acestea pot fi manageriate conform recomandărilor din Anexa 30 la prezentul Ghid metodologic

## 6. INTERVENȚII PENTRU SCHIMBAREA COMPORTAMENTELOR

MS în colaborare cu IPMN și instituțiile de sănătate publică (județean/INSP) coordonează activitățile de informare – educare – comunicare (IEC), elaborate pe baza experienței naționale; eficiența acestora poate spori dacă alături de organele de decizie guvernamentale sunt implicate, în vederea adoptării unor comportamente favorabile sănătății, și ONG-uri, foști pacienți, reprezentanți ai comunității,

întreprinzători particulari. La nivelul județelor această responsabilitate revine coordonatorilor tehnici județeni ai PNPSCT, care vor avea sprijinul Compartimentelor de Promovare a Sănătății de la nivelul DSPJ.

Materiale IEC care vor fi utilizate vor fi în concordanță cu imperativele actuale și vor fi disponibile pe site-uri MS și ale INPM. Acestea pot include: ghiduri, pliante, broșuri, postere etc.

### **Ziua mondială de luptă împotriva TB**

În fiecare an, la data de 24 Martie se va marca Ziua Mondială de luptă împotriva TB urmând tematica propusă de Organizația Mondială a Sănătății. Minimal se va organiza o conferință de presă la nivel central și județean pentru prezentarea situației curente a endemiei TB și pentru obținerea sprijinului comunității în vederea rezolvării dificultăților întâmpinate. În funcție de bugetul disponibil se pot organiza și alte activități (concursuri, distribuire pliante, broșuri etc.).

### **Intervenția prin mass-media**

Se vor populariza/publica materiale educative referitoare la TB în ziare, reviste; se vor prezenta la radio emisiuni cu aceeași temă, se va introduce și extinde transmiterea pe mai multe canale de televiziune a unor filme de scurt metraj sau spoturi publicitare având ca mesaje depistarea și tratamentul corect al TB. Tot prin intermediul mass-media trebuie schimbată atitudinea reticentă a colectivității față de pacienții cu TB. Mobilizarea comunității prin mass-media are ca scop sprijinirea pacienților prin suport psihologic, prin acte de caritate, evitarea stigmatizării și marginalizării sociale creând șansa reală pentru obținerea unei compliance depline.

Se va avea în vedere organizarea unor acțiuni specifice pentru grupurile vulnerabile (rromi, persoane fără adăpost, deținuți etc.)

Mass-media va promova campaniile inițiate în vederea conștientizării și responsabilizării factorilor de decizie pentru limitarea transmiterii TB.

### **Aderența pacientului la tratament**

Aderența la tratament înseamnă că un pacient urmează cu strictețe terapia recomandată, luând toate medicamentele prescrise pe întreaga durată a acesteia. Aderența este importantă deoarece TB este aproape întotdeauna curabilă dacă pacientul urmează tratamentul.

Non-aderența reprezintă refuzul sau incapacitatea pacientului de a lua medicamentele prescrise conform instrucțiunilor. Acest comportament reprezintă cea mai mare problemă în controlul TB și poate avea consecințe grave.

Un pacient non-aderent la tratament poate:

- avea o durată mai lungă sau o evoluție mai severă a bolii;
- transmite TB;
- dezvoltă și transmite o TB MDR;
- deceda ca urmare a întreruperii tratamentului.

Pacienții și personalul sanitar sunt în egală măsură responsabili pentru asigurarea aderenței la tratament. Decizia pacientului și a familiei de a administra sau nu medicamentele depinde în foarte mare măsură de ajutorul pe care-l primesc din partea personalului sanitar atunci când îl solicită. Educația pacientului este vitală.

### **Rolul rețelei medicale în diminuarea non-aderenței la tratamentul anti TB**

Personalul sanitar, medicii, asistenții medicali din rețeaua PNPSCT, medicii de familie, asistenții medicali ai medicilor de familie, asistenții medicali comunitari trebuie să-și rezerve timp pentru a explica, în mod repetat, în limbaj simplu, câte medicamente și când trebuie luate și să se asigure că explicațiile au fost înțelese. Dialogul, participarea pacientului la discuții reprezintă elemente cheie ale comunicării interpersonale. Această activitate trebuie desfășurată atât în cursul spitalizării cât și în faza de continuare a tratamentului în ambulatoriu.

Aceleași mesaje pot fi transmise, atât în spitale cât și în ambulatorii, prin intermediul unor sisteme de radioficare cu circuit intern.

În anexa 32 la prezentul Ghid metodologic sunt prezentate ideile principale pentru discuția cu pacienții la diferite momente ale tratamentului și în situații particulare. Informațiile cuprinse în anexa amintită pot fi tipărite pentru a servi ca „aide mémoire” personalului sanitar.

Un loc important în evaluarea gradului și cauzelor de non-complianță revine **psihologilor**, a căror intervenție – consult și sfat psihologic repetat – poate fi esențială în descoperirea riscului de non-aderență la tratament și în diminuarea acestui tip comportamental.

Intervenția serviciilor de asistență socială

Serviciile de asistență socială din cadrul administrațiilor publice locale vor fi implicate în acest tip de acțiuni IEC.

Asistenții sociali, a căror prezență în structura de supraveghere și control a TB este necesară, pot interveni după efectuarea anchetelor sociale, în obținerea suportului financiar al pacientului (obținerea de ajutoare sociale, pensii de invaliditate, ajutoare de handicap), în plasarea pacienților fără domiciliu în Așezăminte Medico-Sociale; scopul acestor demersuri este de a spori aderența la tratament a bolnavilor de TB. Folosirea stimulentei sub forma bonurilor valorice pentru alimente, distribuite de către asistenții sociali în colaborare cu medicii pneumologi, acordate numai pacienților care urmează tratamentul direct observat în ambulatoriu s-a dovedit a contribui semnificativ la creșterea aderenței pacienților la tratament. Utilizarea constantă, extinsă la nivel național a acestei practici este recomandabilă în vederea asigurării DOT în asistența medicală a bolnavilor.

Sprijinul oferit de mediatorii sanitari poate fi important în diminuarea non-complianței pacienților la tratament.

Suportul confesional, oferit prin intermediul preoților care își desfășoară activitatea în spitale nu trebuie neglijat în prevenirea abandonului tratamentului.

## **PARTEA A-III – A**

### **MANAGEMENTUL INFECTIEI TUBERCULOASE LATENTE (ITBL)**

**Scopul:** limitarea transmiterii infecției TB într-un teritoriu

**Obiective:**

1. abordarea unitară a diagnosticului și tratamentului cazurilor identificate cu ITBL
2. identificarea rezervorului natural de TB într-un teritoriu

#### **Diagnosticul infecției tuberculoase latente**

Infecția TB latentă (ITBL) este starea asimptomatică întâlnită la persoanele infectate cu *Mycobacterium tuberculosis* fără dovadă clinică, radiologică sau bacteriologică de boală activă. Pacientul cu ITBL nu este contagios. Prevalența acestei infecții nu este cunoscută cu certitudine, deoarece nu există un test "gold standard" diagnostic, totuși se estimează că până la o treime din populația globală este infectată cu *Mycobacterium tuberculosis*. Aproximativ 5-10% dintre persoanele infectate cu *M. tuberculosis* dezvoltă boala în primii 2-5 ani după infecție

În funcție de valoarea endemiei TB și a resurselor economice se pot efectua în scop diagnostic și epidemiologic : IDR la tuberculină prin tehnica Mantoux sau IGRAs (Ghidul de management al ITBL – OMS 2019) .

Recomandările de testare pentru identificarea ITBL se adresează următoarelor **grupe de risc**:

- contacte TB adulți și copii, lucrători din domeniul sănătății și studenți
- imigranți din țări cu incidență TB mare (incidența > 100 cazuri TB la 100.000 de locuitori),
- persoanele infectate HIV, consumatorii de alcool, droguri, fumătorii și persoanele subponderale (10% sub ideal), prizonierii, persoanele fără adăpost
- pacienți cu dializă, silicoză, diabet zaharat, care se pregătesc pentru un transplant de organ sau hematologic



- pacienți care inițiază terapie anti-TNF sau alte terapii biologice
- condiție care necesită utilizarea prelungită a corticosteroizilor (echivalent a  $\geq 15\text{mg/zi}$  de prednison timp de o lună sau mai mult), tratament cu citostatice

Riscul este deosebit de mare în rândul copiilor sub vârsta de 5 ani și la persoanele cu imunitate compromisă.

Testarea mai poate fi utilizată și ca metodă de investigație epidemiologică pentru calculul prevalenței infecției și a riscului anual de infecție (RAI), ca indicatori de măsurare ai nivelului endemiei TB;

Diagnosticul infecției TB tuberculoase latente este indirect, bazându-se pe dovezi ale unui răspuns imun celular la antigenele bacteriene. Cele mai frecvente teste utilizate pentru diagnosticul ITBL sunt testul cutanat la tuberculină (TCT) și IGRA.

**1. Testul cutanat la tuberculină (TCT) utilizează PPD** (protein purified derivative) 5 UI /0,1ml . Tehnica testării la tuberculină și interpretarea rezultatelor se realizează conform prevederilor din **anexa 33** la prezentul Ghid metodologic. Pentru detalii se va consulta cu atenție prospectul produsului utilizat.

**2. Testele de detectare a interferonului gama (IGRA<sub>s</sub>)** -testul Quantiferon TB Gold, Quantiferon TB Gold plus și TB spot prevăzute în **anexa 34** la prezentul Ghid metodologic permit în plus excluderea rezultatelor fals pozitive prezente la TCT ca urmare a vaccinării BCG și a infecțiilor cu NTM;. În România, testarea este recomandată tuturor celor care au indicație de instituire a terapiilor biologice , dar nu de rutină adulților sau copiilor cu vârste sub 5 ani. Testul **IGRA<sub>s</sub>** pozitiv nu se repetă.

Ambele teste cu valoarea negativă pot fi repetate după cel puțin la 6-8 săptămâni de la testarea inițială , în anumite situații epidemiologice (contacti cu sursă pozitivă) .

**Reacția pozitivă la TCTsau IGRAs este marker al infecției TB, dar nici unul dintre teste nu certifică TB activă.**

**Tabelul IV. Avantajele și dezavantajele testelor utilizate în diagnosticul ITBL**

<b>Avantaje și dezavantaje</b>	
<b>TCT</b>	<b>IGRA<sub>s</sub> (QFT și T-Spot)</b>
2 vizite, rezultat în 72 ore	1 vizită, rezultat în 24 ore
Variabilitate în interpretarea testului	Variabilitate scăzută în interpretare
Specificitate scăzută la imunocompromiși	Specificitate mai mare la imunocompromiși
Sensibilitate și specificitate similară cu IGRA <sub>s</sub> în populații sănătoase, non-vaccinate BCG	Sensibilitate și specificitate similară cu TCT în populații sănătoase, non-vaccinate BCG
Recomandare testarea în serie pentru ocuparea forței de muncă, școală și screening de rutină	Testarea în serie poate varia la același individ așa că IGRAs nu ar trebui să fie utilizate pentru testarea de serie
Nu diferențiază MTB vs NTB	Diferențiază MTB vs NTB
Nu diferențiază MTB vs vcc. BCG	Diferențiază MTB vs vcc. BCG
Nu diferențiază ITBL recentă vs veche	Nu diferențiază ITBL recentă vs veche
Nu diferențiază ITBL vs TB	Nu diferențiază ITBL vs TB
Nu confirmă TB activă	Nu confirmă TB activă
Estimează riscul de 5-10% de a dezvolta TB boală pe durata vieții	Semnificația clinică în estimarea TB boală nu este cunoscută
ieftin	Costisitor
Universal accesibil în cazul în care sunt instruiți lucrători în domeniul sănătății	Tehnici de recoltare a sângelui și locații de analize de laborator limitate pentru testarea IGRA <sub>s</sub>

Testele pentru depistarea infecției tb latente se utilizează în asociere cu evaluarea riscului, examenul radiologic al toracelui și alte evaluări medicale și de diagnostic al TB

## Tratamentul infecției tuberculoase latente (ITBL)

Scopul tratamentului profilactic (chimioprofilaxiei) TB este de a împiedica dezvoltarea unei TB active la persoanele care au venit în contact cu o sursă de infecție (bolnav cu TB pulmonară cu microscopie pozitivă), sau la persoane cu ITBL.

Se adresează în special copiilor, adolescenților (12-16 ani) și tinerilor (până la 19 ani).

În stabilirea indicațiilor de administrare a tratamentului profilactic se ține cont de criteriile de interpretare a testului cutanat la tuberculină, dar și de vârsta și starea de imunitate a persoanei examinate. Primul pas este excluderea unei TB active!

**Tabel V. Grupurile de risc eligibile pentru tratamentul profilactic**

<b>Contactați cu caz TB BK(+):</b>  <b>1. nou-născuții</b>	<b>caz TB sursă netratat descoperit odată cu nașterea copilului</b>	- se administrează BCG în maternitate - se izolează nou-născutul în afara focarului 2-3 luni (până la negativarea sursei), - NU se administrează tratament
	<b>caz TB sursă cunoscut aflat în DOT de minim 6 săptămâni</b>	- se administrează BCG în maternitate - NU se administrează tratament
	<b>când cazul sursă sau nou-născutul nu pot fi izolați</b>	HIN zilnic 3 luni, apoi TCT, dacă: 1. TCT (-) => nou-născutul se vaccinează BCG 2. TCT (+) => se efectuează RxCP, dacă: - RxCP normală => tratament profilactic încă 3 luni - RxCP anormală => considerat TB boală, tratament anti-TB
<b>2. copiii și adolescenții până la 19 ani</b>	<b>TCT (+)</b>	- tratament profilactic timp de cel puțin 6 luni
	<b>TCT (-)</b>	- tratament profilactic timp de 3 luni - în caz de viraj tuberculinic la retestare (TCT (+)), chimioprofilaxia se continuă până la cel puțin 6 luni
	<b>TCT (-) persistent</b>	- chimioprofilaxia se întrerupe numai dacă dispare sursa de contagiune (negativare bacteriologică sau izolare)
<b>Adulții până la 35 ani cu factori de risc și IDR(+)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- boli imunosupresoare (leucemii, limfoame, boala Hodgkin, imunodeficiențe câștigate sau dobândite)</li> <li>- imunosupresie medicamentoasă (chimioterapie anticanceră, steroizi)</li> <li>- insuficiență renală cronică</li> <li>- pneumoconioze</li> <li>- diabet zaharat insulino-dependent prost controlat</li> <li>- sindrom de malabsorbție, subnutriție cronică, ulcer duodenal cronic</li> <li>- gastrectomizați, în special cei cu nutriție proastă</li> </ul>	
<b>Persoanele HIV (+) , cele supuse terapiei biologice imunosupresoare (tip anti-TNF<math>\alpha</math>), indiferent de vârstă, dacă se poate dovedi infecția TB latent și persoanele cu transplant de organe sau celule stem, indiferent de vârstă, în cazul confirmării infecției tuberculoase latente</b>		

Algoritmul de diagnostic al ITBL la pacienții supuși terapiei biologice și persoanele cu transplant de organe sau celule stem, indiferent de vârstă, este prevăzut în **anexa 35** la prezentul Ghid metodologic

Pentru persoanele HIV + abordarea diagnosticului ITBL este detaliată în Ghid Național Managementul cazurilor TB /HIV aprobat prin ORDIN Nr. 6/2018 din 4 ianuarie 2018 privind modificarea și completarea Ordinului ministrului sănătății nr. 1.171/2015 pentru aprobarea Ghidului metodologic de implementare a Programului național de prevenire, supraveghere și control al tuberculozei.

TB activă trebuie exclusă înainte de a se institui tratamentul pentru ITBL, deoarece un tratament inadecvat va duce la rezultate nefavorabile și la dezvoltarea chimiorezistenței. Tratamentul profilactic pentru ITBL se face o singură dată în viață. La finalul acestuia pacientul primește un document medical care atestă argumentele care au stat la baza administrării acestuia, rezultatele investigațiilor efectuate, doza și durata tratamentului administrat.

### **A. Opțiuni de tratament preventiv TB**

Următoarele opțiuni sunt recomandate pentru tratamentul ITBL indiferent de statusul HIV la contactii cazurilor TB-DS: monoterapie cu INH administrată zilnic (7/7) 10 mg/kgc/zi la copii, 5 mg/Kgc/zi, la adulți (maxim 300mg/zi) timp de 6-9 luni pentru imunocompetenți sau 9-12 luni pentru imunodeprimați. La profilaxia medicamentoasă cu INH se recomandă asocierea piridoxinei (vitamina B6), 5-10mg/zi la copil și 250 mg la adult (**anexa 36 Fișa pentru tratamentul profilactic - Chimioprofilaxie**)

Pentru pacienții HIV + opțiunile de tratament sunt prezentate în Ghid Național Managementul cazurilor TB /HIV aprobat prin ORDIN Nr. 6/2018 din 4 ianuarie 2018 privind modificarea și completarea Ordinului ministrului sănătății nr. 1.171/2015 pentru aprobarea Ghidului metodologic de implementare a Programului național de prevenire, supraveghere și control al tuberculozei.

#### **DE REȚINUT:**

***Profilaxia dublă sau cu mai multe medicamente este, în principiu, interzisă.***

***Tratamentul profilactic (chimioprofilaxia) se face o singură dată în viață!***

***Repetarea tratamentului profilactic este discutabilă - doar dacă există dovada infectării cu o tulpină nouă și se recomandă infectaților HIV și copiilor contacti cu un caz nou TB cu microscopie pozitivă.***

*Contraindicațiile tratamentului ITBL includ:*

- Copiii peste 12 luni cu afectare hepatică sau neuropatie periferică
- Adulții cu consum regulat de alcool, afectare hepatică sau neuropatie periferică

### **B. Monitorizarea tratamentului ITBL**

<p>Evaluarea de bază a testelor de laborator trebuie obținută pentru:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• persoanele cu afecțiuni hepatice în antecedente</li> <li>• persoanele cu infecție HIV</li> <li>• femeile însărcinate</li> <li>• femeile aflate în perioada imediat postpartum (în primele de 3 luni de la naștere)</li> <li>• persoanele care consumă alcool în mod regulat</li> </ul>	<p><b>STOP CHIMIOPROFILAXIE</b> dacă:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nivelul transaminazelor (TGO/ TGP) &gt; 3xVN + simptome</li> <li>• nivelul transaminazelor (TGO/ TGP) &gt; 5xVN + asimptomatic</li> </ul>
---	--

Aderența la tratament este un proces dinamic, care poate varia în timp la același pacient. Informarea corectă a pacientului cu privire la procesul bolii și rațiunea tratamentului în lipsa simptomelor sau a modificărilor radiologice, importanța finalizării terapiei pentru ITBL, posibilele reacții adverse.

## PARTEA A- IV –A

### MANAGEMENTUL MICOBACTERIOZELOR NTM

**Scop:** Abordarea unitara a diagnosticului si tratamentului NTM

**Obiective:**

- Diagnosticarea micobacteriozelor (infecții patogene produse de micobacteriile netuberculoase/NTM)
- Inregistrarea micobacteriozelor în registrul național al pacientilor cu TB ce va deveni registrul cazurilor de tuberculoza si micobacterioze
- Tratarea si vindecarea cazurilor de micobacterioze cu indicatie terapeutica

#### Diagnosticul micobacteriozelor (NTM)

Termenul de micobacterioze include toate îmbolnăvirile determinate de speciile de micobacterii altele decât cele din Complexul Mycobacterium care determina TB și de *Mycobacterium leprae*, care determina lepra. \*.

Pentru desemnarea acestui grup de micobacterii termenul internațional unanim acceptat este NTM = Non Tuberculous Mycobacteria. Au mai fost utilizati și termenii de MOTT = Mycobacterium, Other Than TB, micobacterii oportuniste, de mediu, termenii respectivi sugerând că acestea sunt cauzatoare ale unor boli diferite de TB, dar aceștia reprezintă o terminologie depășită. Sunt descrise peste 190 specii de NTM.

NTM sunt organisme ubicuitare care se găsesc pe sol, în ape de suprafață sau de robinet, produse alimentare sau lapte, pe suprafața corpului sau în umori, la animale sălbatice și domestice. Cele mai multe micobacterioze sunt produse de *M. avium* complex (MAC) (80-86% în SUA) și *M. kansasii*, mult mai rar de *M. marinum*, *M. Xenopi*, *M. gordonae*, *M. fortuitum* și *M. simiae*, *M. ulcerans*, *M. malmoense*, *M. chelonae*, *M. scrofulaceum*, *M. szulgai*, *M. flavescens*, *M. asiaticum*, *M. abscessus*, *M. genavense*, etc.

Considerate fără importanță la persoanele imunocompetente (izolarea din secrețiile bronșice semnifică de obicei contaminare sau colonizare), pot deveni patogene în prezența anumitor factori de risc: defecte imune înnăscute sau câștigate care afectează răspunsul celular Th1 și activitatea macrofagelor, deficitul de interferon gamma, scăderea limfocitelor CD4 secundară în special infecției HIV, utilizarea blocanților de TNF-alpha. Creșterea numărului de îmbolnăviri cu NTM poate fi asociată, cel puțin în parte, cu utilizarea medicației imunosupresoare, infecția HIV/SIDA, prezența unor boli cronice pulmonare (BPOC, bronșiectazii, boli maligne, pneumoconioze), creșterea mediei de vârstă a populației și scăderea ratei de vaccinare BCG. Prevalența micobacteriozelor, deși necunoscută cu adevărat, are o tendință de creștere progresivă, în special la vârstnici, și depinde de riscul de expunere la NTM din regiunea geografică.

Poarta de intrare este frecvent respiratorie și rar digestivă sau chiar prin inoculare, în caz de infecții cutanate. Nu există argumente clare pentru transmiterea interumană sau de la animal la om. Particulele aerosolizate conținând micobacterii pot fi inhalate de gazda susceptibilă; ocazional, infectarea se poate produce cu specii diferite. Pot induce imunitate încrucișată cu *M. tuberculosis*, determinând o reacție fals pozitivă la tuberculină.

Cele mai frecvente sindroame clinic manifeste asociate cu infecția cu NTM sunt reprezentate de boala cronică pulmonară în 94% din cazuri (*M. avium* complex - MAC, *M. kansasii*, *M. abscessus*), afectarea ganglionară mai frecventă la copii în regiunea laterocervicală (MAC, *M. scrofulaceum*, *M.*

*malmoense*, *M. haemophilum*), afectarea cutanată și a țesutului moale (*M. marinum*, *M. ulcerans*) și boala diseminată (ex. MAC - frecventă la pacienții HIV+).

Diagnosticul pozitiv este provocator datorită asemănărilor clinice (tuse, astenie, scădere ponderală, dispnee, febră, hemoptizie), imagistice (leziuni pulmonare nodular/bronșiectatice sau fibrocavitare) și de laborator (bacili acid acoolo-rezistenți) cu TB. Odată identificate, în 2 sau mai multe specimene, stabilirea statusului NTM de contaminare, colonizare, infecție indolentă sau boală este importantă pentru decizia de instituire de tratament.

Caracterul patogen este susținut de izolarea NTM în hemoculturi, urină, aspiratul din măduvă osoasă sau adenopatii, biopsie transbronșică, lichidul cerebro-spinal sau sinovial și mai puțin de identificarea în spută sau lavaj bronșiolo-alveolar .

Identificarea NTM se face în LNR, folosind teste genetice. Tulpinile de micobacterii, cu Ag MPT64 negativ, trimise la LNR pentru identificare prin metoda moleculară de LPA trebuie să fie însoțite de formularul de solicitare „Cerere pentru identificare moleculară prin metoda LPA” prezentat în **anexa 23** a prezentului Ghid metodologic.

Testarea sensibilității tulpinilor de NTM nu se efectuează în condiții de rutină.

Cazurile de la care se izolează NTM și care îndeplinesc criteriile de diagnostic pozitiv și de încadrare în micobacterioză (culturi pozitive pentru NTM din 2 eșantioane spută sau 1 din LBA în prezența simptomelor pulmonare și anomaliilor radiologice [noduli, cavități, infiltrate, bronșiectazii], în condiții de excludere a TB ) vor fi înregistrate în baza electronică de date, menționându-se faptul că nu sunt micobacterii TB în rubrica destinată examenului bacteriologic. Diagnosticul diferențial presupune excluderea pneumoniei de aspirație, TB, cancer pulmonar, bronșiectazii, micoze pulmonare (aspergiloza, blastomicoza, histoplasmoză sau coccidioidomicoză).

Câteva dintre caracteristicile celor mai frecvente micobacterioze în funcție de agentul etiologic sunt prezentate în continuare:

***Mycobacterium avium complex (MAC)*** (în mod specific *M. avium* și *M. intracellulare*) determină cel mai frecvent micobacterioză, în special la pacienții HIV pozitivi, cu CD4 sub 50 celule/mm<sup>3</sup>. Infecțiile cu MAC pot apărea și la pacienți cunoscuți cu BPOC, bronșiectazii, fibroză chistică sau purtători de sechele post-tuberculoase. Simptomele sunt nespecifice, progresive sau recurente: tuse persistentă seacă sau productivă, dispnee, disconfort toracic, microhemoptizie, febră, astenie, scădere ponderală. Imagistic pot apare infiltrate ale lobului superior, cavități, bronșiectazii cu pneumonie peribronșiectatică, noduli care, uneori, pot sugera o tuberculoză sau o recidivă de TB. Sindromul Lady Windermere este descris la femeile vârstnice, nefumătoare care asociază bronșiectazii la nivelul lobului mediu sau lingulă, suprainfectate cu NMT.

***Mycobacterium kansasii*** este una dintre cele mai patogene NTM (similară cu MAC), fiind o cauză frecventă a infecțiilor pulmonare grave la pacienții cu HIV cu CD4 scăzut. Manifestările clinice sunt mai asemănătoare cu TB. Simptomele sunt nespecifice (febră, transpirații nocturne, scădere în greutate, tuse cu spută, dispnee și slăbiciune). Radiologic se întâlnesc infiltrate, noduli, adenopatii hilare, cavități pulmonare cu pereți subțiri și rar pleurezii. La pacienții HIV cu imunosupresie severă pot determina forme diseminate cu bacteriemie, cu afectare meningeală, pericardică, osoasă, articulară, ganglionară și cutanată. În aceste cazuri, prognosticul este prost cu supraviețuire medie de 10,5 luni și mortalitate de 50%.

***Mycobacterium xenopi***. Este o cauză principală a bolilor pulmonare cauzate de NMT în vestul Europei. Simptomele sunt similare cu MAC formă diseminată cu febră, scădere ponderală. Radiografie toracică evidențiază mai frecvent infiltrate pulmonare, afectare interstițială și noduli și mai rar cavități. Diagnosticul este sugerat de identificarea micobacteriei prin examen bacteriologic și testare moleculară din spută, lichid BAL sau biopsie pulmonară. Ocazional cauzează boli diseminate, infecții ale spațiului articular și limfadenită, iar tratamentul pare că nu influențează supraviețuirea.

*Mycobacterium malmoense* este prezentă în Europa și dă o boală asemănătoare cu TB , însă ar putea fi implicată în infecțiile diseminate și extra-pulmonare (infecții ale țesuturilor moi, os și tenosinovită, adenită la copii).

*Mycobacterium fortuitum și chelonae* la pacienții imunocompromiși pot determina boală diseminată cu leziuni cutanate pustulare și nodulare, osteomielită multifocală și limfadenită sau boală pulmonară localizată cu adenopatii.

\*Complexul *M. tuberculosis* cuprinde: *M. tuberculosis*, *M. canettii*, *M. bovis*, *M. bovis tulpina BCG*, *M. africanum*, *M. caprae*, *M. microti*, *M. pinnipedii*, *M. mungi*.

### **Tratamentul micobacteriozelor**

Decizia terapeutică se ia după analiza riscurilor potențiale și a beneficiilor. Simptomele severe persistente, progresia radiologică și prezența imunosupresiei reprezintă indicații de tratament. Formele cavitare au o indicație mai mare de tratament decât cele bronșiectatice. Tratamentul medicamentos al infecțiilor determinate de NTM se face cu scheme empirice, nefiind indicată efectuarea ABG. Durata terapiei nu este determinată, în general se aplică regimuri cu prelungire până la 18 luni, de obicei 12 luni după negativare.

În funcție de specia micobacteriană implicată pentru tratamentul medicamentos sunt utilizate: macrolide (Claritromicina), RMP, EMB, INH, , quinolonele, aminoglicozidele (Kanamicină, Amikacină), PAS, trimetoprim/sulfametoxazolul, Doxiciclina.

Regimurile terapeutice vor fi discutate în cadrul colectivului medical al unitatii sanitare si de catre Comisia MDR, putând fi recomandate gratuit doar medicamentele de pe lista C2 – Program Național TB.

La pacienții HIV + cu CD4 sub 50 celule/mm<sup>3</sup> se poate indica profilaxie pentru MAC (claritromicină, azitromicină sau rifabutin), dar terapia antiretrovirală este esențială în prevenirea îmbolnăvirilor. În leziunile focale se indică rezecția chirurgicală. Se recomandă monitorizare bacteriologică la 12 luni și radiologică la nevoie. Recăderile și reinfecțiile sunt posibile.

Clasificarea speciilor NTM/ și regimurile terapeutice sunt prevăzute în **anexa 37** la prezentul Ghid metodologic .

---

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Bumbăcea D., et al. The risk of tuberculosis in transplant recipients and candidates: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2012; 40:990
2. Center for Disease Control and Prevention (CDC)-Latent Tuberculosis Infection: A Guide for Primary Health Care Providers, 2011.
3. ECDC GUIDANCE, Management of contacts of MDR TB and XDR TB patients, 2012
4. Ghidul pentru diagnosticul și tratamentul tuberculozei la copii. INCDS. PUBLIC H PRESS București 2006.
5. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children –2nd ed. World Health Organization 2014.
6. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. «WHO/HTM/TB/2008.402 »
7. Homorodean D., Moldovan O., Diculencu D., Chiriac G., Muntean I. –Îndrumar de tehnici de laborator de bacteriologie BK, elaborat sub coordonarea PNCT, București, 2005:5-12;19-22;32-33;42-52.
8. Homorodean D, Moisoiu A. -Ghid Național pentru Rețeaua Laboratoarelor TB, București 2017.
9. Îndrumar de supraveghere epidemiologică a tuberculozei și de monitorizare a aplicării programului național de control al tuberculozei, Ministerul Sănătății, Institutul de pneumologie "Marius Nasta", 2005 București.
10. Managementul cazurilor de tuberculoză multidrogrezistentă (TB MDR); Ministerul Sănătății, Institutul de pneumologie "Marius Nasta", 2005 București.
11. Marica C., Didilescu C., Murgoci G., Tănăsescu M., Arghir Oana "Compendiu de tuberculoză" –Ed. Curtea Veche 2011, București, 84-109. ISBN 978-973-1983-58-5.
12. Normele metodologice de implementare a PNPSCT 2005-2011.
13. Ord. M.S. nr. 422/29.03.2013 pentru aprobarea Normelor tehnice de realizare a programelor naționale de sănătate publică pentru anii 2013 și 2014, cu modificările și adăugirile ulterioare.
14. Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries. Geneva, World Health Organization, 2012 WHO/HTM/TB/2012.9)
15. Socaci Adriana, Nini Gheorghe, Marica Constantin, "Tuberculoza de la diagnostic la tratament" – Ed. Partoș Timișoara 2013. ISBN 978-606-8427-39-3.
16. Socaci Adriana, Popescu Georgeta Gilda, Marica Constantin, "Infecția tuberculoasă latentă- Întrebări și răspunsuri" – Ed. Partoș Timișoara 2014. ISBN 978-606-8427-74-4
17. World Health Organization. BCG Vaccine. WHO position paper. *Weekly epidemiological record* 2004; 79: 27-38.
18. Diagnostic imaging - Imaging modalities. In: World Health Organization [website]. Geneva: World Health Organization; 2016 ([http://www.who.int/diagnostic\\_imaging/en/](http://www.who.int/diagnostic_imaging/en/), accessed 4 July 2016).
19. World Health Organization. Tuberculosis prevalence surveys: a handbook. Geneva: World Health Organization; 2011 (WHO/HTM/TB/2010.17; [http://www.who.int/tb/ advisory\\_bodies/impact\\_measurement\\_taskforce/resources\\_documents/thelimebook/en/](http://www.who.int/tb/ advisory_bodies/impact_measurement_taskforce/resources_documents/thelimebook/en/), accessed 5 October 2016).
20. World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children, second edition. Geneva: World Health Organization; 2014(WHO/HTM/TB/2014.03; <http://apps.who.int/medicinedocs/ documents/s21535en/s21535en.pdf>, accessed 5 October 2016).
21. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach, second edition. Geneva: World Health Organization; 2016 ([http://apps.who.int/iris/ bitstream/ 10665/ 208825/ 1/ 9789241549684 \\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/ bitstream/ 10665/ 208825/ 1/ 9789241549684 _eng.pdf?ua=1), accessed 5 October 2016).
23. TB Care I. International standards for tuberculosis care, third edition. The Hague: TB CARE I; 2014 ([http://www.who.int/tb/ publications/ISTC\\_3rdEd.pdf](http://www.who.int/tb/ publications/ISTC_3rdEd.pdf), accessed 5 October 2016).
24. World Health Organization. Systematic screening for active tuberculosis: Principles and recommendations. Geneva: World Health Organization; 2013 (WHO/ HTM/TB/2013.04; [http://apps.who.int/iris/ bitstream/10665/84971/1/9789241548601 \\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/ bitstream/10665/84971/1/9789241548601 _eng.pdf?ua=1), accessed 27 September 2016).
25. World Health Organization. Systematic screening for active tuberculosis: an operational guide. Geneva: World Health Organization; 2015 (WHO/HTM/TB/2015.16; [http://apps.who.int/ iris/ bitstream/ 10665/181164/1/9789241549172 \\_eng. pdf?ua=1](http://apps.who.int/ iris/ bitstream/ 10665/181164/1/9789241549172 _eng. pdf?ua=1), accessed 27 September 2016).
26. World Health Organization. Standards for TB Care in India. New Delhi: World Health Organization Country Office for India; 2014 ([http://www.searo.who.int/india/mediacentre/ events/ 2014/ stci\\_book.pdf](http://www.searo.who.int/india/mediacentre/ events/ 2014/ stci_book.pdf), accessed 17 October 2016).

- 
27. Migliori GB, Zellweger JP, Abubakar I, Ibraim E, Caminero JA, De Vries G, et al. European union standards for tuberculosis care. *Eur Respir J*. 2012;39(4):807-19. doi:10.1183/09031936.00203811.
  28. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *N Engl J Med*. 2015;372(22):2127-35.
  29. Corbett EL, Watt CJ, Walker N, Maher D, Williams BG, Raviglione MC, et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med*. 2003;163(9):1009
  30. Dodd PJ, Gardiner E, Coghlan R, Seddon JA. Burden of childhood tuberculosis in 22 high-burden countries: a mathematical modelling study. *Lancet Glob Health*. 2014;2(8):e453-9.
  31. Houben RM, Dodd PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. *PLoS Med*. 2016;13(10):e1002152.
  32. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am J Epidemiol*. 1974;99(2):131-8.
  33. Latent tuberculosis infection, Updated and consolidated guidelines for programmatic management, World Health Organization 2018
  34. Adriana Socaci, Gilda Popescu, Constantin Marica, Infecția Tuberculoasă latentă - întrebări și răspunsuri - Editura Partoș, Timișoara 2014
  35. National Organization for Rare Diseases. Nontuberculous mycobacterial lung disease. <https://rarediseases.org/rare-diseases/nontuberculous-mycobacterial-lung-disease>. 2015. Accessed August 16, 2017.
  36. Henkle E, Hedberg K, Schafer S, et al. Population-based Incidence of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease in Oregon 2007 to 2012. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12:642-647.
  37. 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;175:367-416.
  38. Fleshner M, Olivier KN, Shaw PA, et al. Mortality among patients with pulmonary non-tuberculous mycobacteria disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20:582-58
  39. Mitchell JD. Surgical approach to pulmonary nontuberculous mycobacterial infections. *Clin Chest Med*. 2015;36:117-122.
  40. A practical handbook on the pharmacovigilance of medicines used in the treatment of tuberculosis: enhancing the safety of the TB patient. Geneva, World Health Organization, 2012
  41. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update, ISBN 978-92-4-155000-0, Geneva, World Health Organization 2017
  42. Dlodlo RA, Brigden G, Heldal E, Allwood B, Chiang C-Y, Fujiwara PI, Graham SM, Guillerm N, Harries AD, Koura KG, Kumar AMV, Lin Y, Meghji J, Mortimer K, Piubello A, Roth B, Satyanarayana S, Sekadde M, Solovič I, Tonsing J, Van Deun A. Management of Tuberculosis: a Guide to Essential Practice. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2019.
  43. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *N Engl J Med*. 2015;372(22):2127-35.
  44. Corbett EL, Watt CJ, Walker N, Maher D, Williams BG, Raviglione MC, et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med*. 2003;163(9):1009-21.
  45. Dodd PJ, Gardiner E, Coghlan R, Seddon JA. Burden of childhood tuberculosis in 22 high-burden countries: a mathematical modelling study. *Lancet Glob Health*. 2014;2(8):e453-9.
  46. Houben RM, Dodd PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. *PLoS Med*. 2016;13(10):e1002152.
  47. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am J Epidemiol*. 1974;99(2):131-8.
  48. P. Andersen, ME Munk, JM Pollock, TM Doherty, Specific immune-based diagnosis of tuberculosis, *Lancet* 2000 Sep 23;356(9235):1099-104, doi: 10.1016/s0140-6736(00)02742-2
  49. Latent tuberculosis infection, Updated and consolidated guidelines for programmatic management, World Health Organization 2018
  50. Snider DE Jr . Pyridoxine supplementation during isoniazid therapy; *Tubercle* 1980; (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6269259/>), <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0041387980900380?via%3Dihub>)
  51. Miele, Kathryn MD, MA; Bamrah Morris, Sapna MD, MBA; Tepper, Naomi K MD, MPH -Tuberculosis in Pregnancy, *Obstetrics&Gynecology*, June 2020 - volume 135 Issue 6 p1444-1453



- 
52. Jussi J. Saukkonen, David L. Cohn, Robert M Jasmer, Steven Schenker, John A Jereb, Charles M. Nolan, Charles A Peloquin - An Official ATS Statement: Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy (Official Statement Approved by the ATS Board of Directors, March 2006)