

**Ministerul Sănătății al Republicii Moldova**  
**Institutul de Ftziopneumologie „Chiril Draganiuc”**  
**Biroul Regional al Organizației Mondiale a Sănătății pentru Europa**

# **GHID**

## **Organizarea și desfășurarea screening-ului sistematic și a tratamentului preventiv al tuberculozei**

**Chișinău 2023**

**Aprobat la ședința Consiliului de Experți al Ministerului Sănătății,  
Proces-verbal nr.1 din 30.03.2023  
Aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății, nr.481 din 31.05.2023 cu privire la aprobarea  
Ghidului „Organizarea și desfășurarea screening-ului sistematic și a tratamentului  
preventiv al tuberculozei”**

## **CUPRINS**

Acronime și Abrevieri

Glosar

Introducere

- a) Infecția tuberculoasă și patogenia tuberculozei
- I. Acțiunile naționale de răspuns la tuberculoză în Republica Moldova
  - a) Descrierea situației epidemiologice cu privire la tuberculoză în Republica Moldova
  - b) Scopurile și obiectivele Programului național de răspuns la tuberculoză pentru aa. 2022-2025 în Republica Moldova
  - c) Aspectele legale și normative ale acordării asistenței în domeniul tuberculozei populației Republicii Moldova
- II. Identificarea grupurilor țintă cu risc sporit de infectare și îmbolnăvire de tuberculoză
- III. Screening-ul sistematic pentru depistarea tuberculozei
  - a) Scopurile și obiectivele screening-ului sistematic pentru tuberculoză
  - b) Instrumente pentru efectuarea screening-ului sistematic pentru tuberculoză
  - c) Algoritmi și abordări diferențiale în realizarea programelor de screening sistematic
- IV. Examinarea pentru infecția tuberculoasă și tratamentul preventiv TB
  - a) Excluderea formei active de tuberculoză
  - b) Testarea pentru infecția TB
  - c) Tratamentul preventiv al tuberculozei
    - I. Schemele recomandate de tratament
    - II. Tratamentul preventiv al TB MDR
  - d) Realizarea TPT în cadrul modelelor de asistență social orientată
    - I. Aderența la tratamentul preventiv TB
    - II. Aplicarea în practică a metodelor digitale
    - III. Oferirea serviciilor TPT anumitor grupuri de populație
  - e) Siguranța, reducerea evenimentelor adverse și soluționarea altor aspecte asociate administrării preparatelor în cadrul tratamentului preventiv al tuberculozei
    - I. Siguranța medicamentelor și efectele adverse asociate
    - II. Măsurile întreprinse în caz de evenimente adverse
    - III. Interacțiunile medicamentoase
    - IV. Durata efectului tratamentului preventiv TB și curele repetate de TPT
    - V. Riscul dezvoltării rezistenței medicamentoase în rezultatul TPT
- V. Monitorizarea și evaluarea
- VI. Aspecte etice
  - a) Screening-ul obligatoriu pentru tuberculoză la punctele de trecere a frontierei de stat și în cadrul altor circumstanțe

Bibliografie

Anexe

**ACRONIME / ABREVIERI**

AIE	analiza imunoenzimatică
ALT	alaninaminotransferaza
AST	aspartataminotransferaza
AMP	asistență medicală primară
BAAR	bacili acido-alcoolo-rezistenți
BCG	tulpină de vaccin <i>M. bovis</i> bacil Calmette-Guérin
CAD	prelucrarea computerizată a devierilor de la normă asociate tuberculozei în baza datelor radiografiei cutiei toracice
CIM-10	clasificarea internațională a maladiilor, revizia 10-a
COVID-19	infecție cauzată de virusul SARS-CoV-2
CXR	radiografia cutiei toracice (chest X-ray)
DOT	tratamentul direct observat
GGT	gama-glutamil transferază
HIV	virusul imunodeficienței umane
IGRA-test	test bazat pe eliberarea interferonului gamma (Interferon-Gamma Release Assay)
ITB (L)	infecție tuberculoasă (latentă)
LF-LAM	analiza imunoenzimatică pentru lipoarabinomannan în urină
MG/MF	medic generalist (medic de familie)
MS	Ministerul Sănătății
MPTPT	managementul programatic al tratamentului preventiv al tuberculozei
mWRD	test expres molecular-genetic recomandat de OMS
NPS	numărul persoanelor care necesită screening
OMS	Organizația Mondială a Sănătății
PCDF	preparate combinate (antituberculoase) cu doze fixe
PCR	Proteina C reactivă
PNRT	Program Național de răspuns la tuberculoză
PPD	derivat proteic purificat
PTH	persoanele care trăiesc cu HIV
ROC	graficul dependenței sensibilității de frecvența rezultatelor fals pozitive
SIDA	sindromul imunodeficienței dobândite
TARV	tratament antiretroviral
TB	tuberculoza
TB DR	tuberculoza cu rezistență medicamentoasă a agentului patogen (drog rezistentă)
TB MDR	tuberculoza cu rezistență medicamentoasă multiplă a agentului patogen (multidrog rezistentă)
TB XDR	tuberculoza cu rezistență medicamentoasă extinsă
TB RR	tuberculoza cu rezistență la Rifampicinum*
TCT	test cutanat la tuberculină
TPT	tratament preventiv al tuberculozei
UNHLM	Întâlnire de nivel înalt a Adunării Generale a ONU
VST	tratament video asistat
W4SS	screening recomandat de OMS pentru patru simptome ale tuberculozei

## GLOSAR

### ADOLESCENT

Persoana cu vârsta cuprinsă între 10 și 18 ani.

### ADULT

Persoana cu vârsta de 18 ani și peste.

### BEBELUȘ (SUGAR)

Copilul cu vârsta de până la 1 an (între 0-12 luni).

### PACIENT INDEX (CAZ INDEX) DE TB

Caz de tuberculoză nou depistat sau caz de recidivă, la o persoană de orice vârstă, într-o gospodărie anumită sau în alt loc comparabil, în care alte persoane puteau fi expuse MBT. Un caz index reprezintă o persoană în raport cu care se realizează examinarea contactșilor, chiar dacă aceasta nu este neapărat sursa infecției inițiale.

### CAZ NOU TB

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

### CONTACT DE TUBERCULOZĂ („CONTACT”)

Reprezintă orice persoană care s-a aflat în contact cu o persoană contagioasă care suferă de TB activă.

#### CONTACT INTRADOMICILIAR

O persoană, de obicei, un membru de familie care a partajat același spațiu de locuit închis cu cazul index timp de cel puțin o noapte, sau perioade frecvente, sau prelungite în timpul zilei, în ultimele 3 luni anterioare inițierii tratamentului episodului curent (sinonim: *contact strâns* sau *contact cu membrii familiei*).

#### CONTACT APROPRIAT

O persoană, care nu este un membru de familie, dar care a partajat cu cazul index un spațiu închis, ca de exemplu, un loc aglomerat la serviciu sau într-o instituție, timp îndelungat pe parcursul zilei, în ultimele 3 luni anterioare inițierii tratamentului episodului curent.

### COPIL

Persoana care nu a atins vârsta de 10 ani.

### DEPISTAREA ACTIVĂ A CAZURILOR DE TUBERCULOZĂ

Se desfășoară la inițiativa prestatorului de servicii medicale de screening și testare TB în rândul populației cu implicarea echipelor mobile, adesea fiind utilizate aparate radiologice mobile și teste moleculare rapide. Uneori, termenul dat este utilizat ca sinonim pentru conceptul de „screening sistematic” (engl., *systematic screening*). În acest caz, este vorba despre „depistarea intensivă” (engl., *intensified case-finding*) la nivel de instituții medicale și „depistarea rapidă a cazurilor” (engl., *enhanced case-finding*) la nivel de comunitate.

### DEPISTAREA RAPIDĂ A CAZURILOR DE TUBERCULOZĂ

În cazul depistării rapide a cazurilor, datorită diseminării informațiilor cu caracter medico-sanitar sau utilizării metodelor de educație pentru sănătate, populația poate fi informată despre modalitățile de solicitare a asistenței medicale corespunzătoare în caz de apariție a simptomelor de TB; această abordare față de depistarea cazurilor poate fi îmbinată cu asigurarea unui acces mai extins la serviciile de diagnostic. Se poate opta și pentru combinarea principiului depistării rapide a cazurilor cu metodele de screening. Vedeți, de asemenea, „*Depistarea activă a cazurilor*”.

### **DEPISTAREA PASIVĂ A CAZURILOR DE TUBERCULOZĂ**

Reprezintă o modalitate de stabilire a diagnosticului la inițiativa persoanei, ce implică: (1) *persoana cu TB* care se confruntă cu simptome pe care le recunoaște ca fiind grave; (2) persoana care are acces și se prezintă de sine stătător la o instituție medicală de profil; (3) lucrătorul medical care evaluează corect starea de sănătate a persoanei din punctul de vedere al corespunderii criteriilor unui diagnostic sugestiv pentru TB; și (4) utilizarea algoritmului de diagnosticare caracterizat prin sensibilitate și specificitate suficiente pentru diagnosticarea TB.

### **DIAGNOSTICAREA ASISTATĂ DE CALCULATOR (CAD)**

Aceasta este legată de utilizarea unui program special pentru interpretarea anomaliilor din radiografia toracică care indică prezența tuberculozei. De regulă, rezultatele finale sunt redactate sub forma unui punctaj pentru patologia depistată. Metoda CAD poate fi utilizată și în procesul de screening sau triere a pacienților.

### **GRUPUL DE RISC**

Orice grup de populație în care prevalența sau incidența tuberculozei este semnificativ mai mare decât în populația generală.

### **INFECȚIA TUBERCULOASĂ (ITB)**

Un răspuns imunitar persistent la stimularea cu antigeni de *M. tuberculosis* în absența manifestărilor clinice evidente ale bolii TB. Nu există un test considerat ca fiind „standardul de aur” pentru depistarea directă a infecției cu *M. tuberculosis* la om. La majoritatea persoanelor infectate nu se observă careva semne sau simptome de tuberculoză, însă acestea intră în grupul de risc de tuberculoză. Deoarece principala diferență față de *boala TB* este absența patologiei, dar și că infecția în sine nu trebuie întotdeauna percepută ca fiind latentă, propunerea e de a reevalua definiția acceptată anterior pentru conceptul de *infecție tuberculoasă*.

### **INFECȚIA TUBERCULOASĂ LATENTĂ**

Vedeți *Infecția tuberculoasă*.

### **EXAMINAREA FOCARULUI DE TB (EXAMINAREA CONTACTILOR)**

Identificarea sistematică a persoanelor cu tuberculoză nediagnosticată anterior și a infecției TB din numărul de contacti ai unui caz index de îmbolnăvire la domiciliu, dar și în alte circumstanțe în care este posibil să se fi produs infectarea. Procedura dată implică identificarea focarelor, determinarea contactilor, evaluarea clinică și/sau testarea acestora și oferirea unui tratament antituberculos potrivit (pentru persoanele cu TB confirmată) sau prescrierea unui tratament preventiv al TB (care nu sunt bolnavi de TB). Termenul dat este adesea folosit ca sinonim pentru „urmărirea contactilor” (engl., *contact tracing*); totuși, în cazul tuberculozei, este importantă nu doar identificarea contactilor, ci și întregul set de acțiuni.

### **IDENTIFICAREA CONTACTILOR ȘI PRIORITIZAREA**

Un proces sistematic al cărui scop este identificarea contactilor care au fost deja expuși sau care prezintă un risc înalt de a dezvolta TB. Luând în calcul scopul prezentelor recomandări, definiția conceptului „identificarea contactilor și prioritizarea” implică interviuarea unui *caz index* în vederea obținerii unor informații despre persoanele cu care acesta a contactat și apoi evaluarea ulterioară a riscului la care acestea se expun (de regulă, pe baza prezentării simptomelor sugestive de TB) din punctul de vedere al infectării sau îmbolnăvirii cu TB, pentru a determina cercul de persoane cărora li se va indica *evaluarea clinică* (potrivit definiției de mai jos).

### **EVALUAREA CLINICĂ A CONTACTILOR**

Un proces sistematizat de diagnosticare sau de excludere a *forme active TB* în rândul contactilor. Evaluarea clinică are loc atunci când rezultatele *identificării contactilor* și ale *prioritizării* indică asupra unui risc de infectare sau de îmbolnăvire cu tuberculoză. Având în vedere menirea acestor recomandări, definiția noțiunii de „evaluare clinică a contactilor” include, cel puțin, o examinare completă a simptomelor care indică asupra prezenței TB. Alte intervenții pot include următoarele:

- colectarea unei anamneze detaliate;

- examenul fizic;
- examenul microbiologic al materialului de diagnostic prelevat din organele implicate în procesul patologic;
- metode radiologice de examinare și
- teste invazive de diagnostic.

Intervențiile date vor putea fi aplicate în dependență de tabloul clinic și de resursele disponibile. Mai mult ca atât, în funcție de contextul epidemiologic și de resursele disponibile, evaluarea clinică poate include un *test cutanat la tuberculină* sau efectuarea testului de eliberare de interferon gamma pentru diagnosticul de infecție TB.

## **MANAGEMENTUL PROGRAMATIC AL TRATAMENTULUI PREVENTIV AL TUBERCULOZEI (MPTPT)**

Implică o serie de activități coordonate implementate de prestatorii de servicii de sănătate atât publici, cât și privați, dar și cu participarea comunității, a cărui scop este de a îmbunătăți accesul la tratamentul preventiv al tuberculozei pentru toți cei eligibili.

### **NUMĂRUL PERSOANELOR CARE REPREZINTĂ OBIECTUL SCREENING-ULUI (NPS)**

Numărul de persoane care trebuie să fie incluse în screening pentru stabilirea diagnosticului de *tuberculoză* la o persoană.

### **PARCURSUL ASISTENȚEI MEDICALE ÎNȚIAT DE PERSOANĂ**

Procesul de stabilire a diagnosticului de TB la inițiativa persoanei se bazează pe adresarea persoanelor după asistență medicală și pe capacitatea sistemelor de sănătate de a răspunde rapid și corespunzător la astfel de solicitări. Dacă sunt foarte bine informate, persoanele pot merge de sine stătător la un medic ca urmare a unei expuneri riscului de îmbolnăvire cu TB. Însă, majoritatea populației va solicita ajutor doar atunci când simptomele bolii sunt suficient de severe și justifică adresarea la un specialist. Totuși, în acest caz, se atestă întârzieri din cauza accesului limitat la asistența medicală. În afară de referirea tardivă a pacienților către serviciile medicale specializate pentru diagnosticarea și tratamentul tuberculozei, pot exista întârzieri și obstacole la etapa de diagnosticare și prescriere a unei cure de tratament adecvat.

### **PARCURSUL DE SCREENING PENTRU DEPISTAREA TUBERCULOZEI PROPUȘ DE PRESTATORUL DE SERVICII TB**

Principiul screening-ului pentru depistarea TB inițiat de prestatorul de servicii medicale se bazează pe examinarea sistematică a populațiilor cu risc înalt de expunere sau de dezvoltare a bolii TB, dar și screening-ul populațiilor țintă prin intermediul evaluării simptomelor, utilizării testelor, efectuării controalelor medicale sau altor proceduri în vederea identificării persoanelor cu un diagnostic prezumtiv de TB, inclusiv activități de monitorizare, cum ar fi examenele de diagnostic și evaluările clinice suplimentare pentru a stabili un diagnostic definitiv. Această abordare vizează populațiile aflate la diferite etape ale infecției TB și în acest scop, se efectuează screening-ul persoanelor cu un nivel sporit de expunere (ca de exemplu, comunitățile cu o povară înaltă a TB sau aflarea în locurile de detenție), precum și a celor care sunt expuse unui factor infecțios (de exemplu, contactii persoanei cu TB confirmată) sau a celor care prezintă un risc înalt de a dezvolta TB (de exemplu, persoanele care trăiesc cu HIV). Programele de screening trebuie să pună accent pe abordări potrivite față de confirmarea diagnosticului preliminar, managementul tratamentului, dar și îngrijirii și monitorizării ulterioare a pacienților.

### **PERSOANĂ CARE CONSUMĂ DROGURI**

Persoana care este prinsă emoțional și fizic de droguri și a cărui viață este centrată în jurul obținerii acestor substanțe psihoactive. Dependența afectează persoana pe toate planurile (fizic, emoțional, socio-profesional și spiritual) și are consecințe nefaste pentru sănătatea, viața socială, bunăstarea materială și securitatea juridică a acesteia.

## **SUBPONDERABILITATEA**

De obicei, la adulți se determină printr-un indice de masă corporală  $<18,5$ , iar la copiii cu vârsta sub 10 ani printr-un raport greutate-vârstă în limitele de  $<-2$  conform scorului z standardizat.

## **SCREENING ÎNȚIAL**

Primul test de screening, examinare în masă sau o altă procedură efectuată în rândul populației care întrunește criteriile unei examinări în masă.

## **SCREENING REPETAT**

Examinarea repetată a aceluiași grup de populație cu aplicarea testului de screening.

## **SCREENING SECUNDAR**

Al doilea test de screening, o examinare sau orice altă procedură efectuată la persoanele care au un test pozitiv la primul screening.

## **SCREENING-UL RECOMANDAT DE OMS PENTRU CELE PATRU SIMPTOME (W4SS)**

Prezența oricărui simptom, precum tusea, febra, scăderea în greutate sau transpirații nocturne, la efectuarea testului de screening la persoanele care trăiesc cu HIV.

## **SCREENING-UL SISTEMATIC PENTRU DEPISTAREA TUBERCULOZEI**

Depistarea sistematică a persoanelor cu risc sporit de tuberculoză dintr-o populație țintă predeterminată prin metoda evaluării simptomelor și prin utilizarea testelor, metodelor de examinare sau a altor proceduri aplicate imediat. În cazul persoanelor cu rezultate pozitive, stabilirea diagnosticului necesită utilizarea unuia sau mai multor teste de diagnostic și evaluări clinice adiționale. Uneori, termenul dat este substituit cu „*depistarea activă a cazurilor de tuberculoză*”. Acesta trebuie distins de examinare pentru depistarea infecției tuberculoase (cu ajutorul unui test cutanat la tuberculină sau testului bazat pe eliberarea interferonului gamma).

## **TEST DE SCREENING, EXAMINARE SAU PROCEDURA PENTRU TUBERCULOZĂ**

Este utilizat pentru a face diferențierea dintre persoanele cu o probabilitate mare de a se îmbolnăvi de TB și cele care au o probabilitate mică de a se îmbolnăvi de TB. Menirea testului de screening nu este de a stabili un diagnostic. Persoanele cu un rezultat pozitiv la testul de screening sunt supuse unor examinări adiționale în funcție de algoritmul specific de screening.

## **TRIAJ**

Proces decizional luat în privința unui set de practici de diagnosticare și de conduită a cazurilor bazat pe simptome, semne, factori de risc și rezultatele analizelor. În tuberculoză, triajul presupune evaluarea probabilității stabilirii diferitor diagnostice la etapa diagnosticului diferențial în vederea adoptării unei decizii clinice. Într-o anumită măsură, procedura dată se conformează protocoalelor clinice și algoritmilor standardizați și poate fi realizată în mai multe etape.

## **TRIAJUL PENTRU DEPISTAREA CAZURILOR DE TUBERCULOZĂ**

Efectuarea unui test rapid persoanelor aflate într-o instituție medicală cu scopul de a separa persoanele selectate pentru ulterioare examinări de diagnostic pentru TB de cele care urmează a fi examinate în continuare pentru alte maladii ce nu au legătură cu tuberculoza.

## **TUBERCULOZA**

Patologie cauzată de *M. tuberculosis* și care, de regulă, se caracterizează prin manifestări clinice care o diferențiază de o infecție tuberculoasă ce decurge fără semne sau simptome. În actualul document, o astfel de patologie este denumită pur și simplu „tuberculoza” sau „boală tuberculoasă”. Însă, această stare nu trebuie confundată cu „infecția tuberculoasă (infecția TB)”. În caz de tuberculoză pulmonară, sunt afectați plămânii și aceasta reprezintă cea mai frecventă formă de tuberculoză. Tuberculoza extrapulmonară afectează alte organe, ca de exemplu pleura, ganglionii limfatici, abdomenul, sistemul uro-genital, tegumentele, articulațiile și oasele sau meningele, existând o mică probabilitate de răspândire a infecției. Aceste două forme ale patologiei pot coexista la aceeași persoană.

### **TUBERCULOZA CONFIRMATĂ BACTERIOLOGIC**

Diagnosticul de tuberculoză se stabilește pe baza depistării *M. tuberculosis* într-un specimen biologic prin microscopia frotiului, metoda culturală sau prin metode rapide de diagnostic aprobate de OMS, ca de ex. Xpert MTB/RIF®.

### **TUBERCULOZA REZISTENTĂ LA MEDICAMENTE**

Tuberculoza cauzată de tulpini de *M. tuberculosis* care sunt rezistente la cel puțin un medicament antituberculos.

### **TUBERCULOZA REZISTENTĂ LA RIFAMPICINUM\* (TB RR)**

Tuberculoza cauzată de tulpini de *M. tuberculosis* care au rezistență medicamentoasă la Rifampicinum\*. Tulpinile date pot fi sensibile sau rezistente la Isoniazidum\* (TB MDR) și pot fi sensibile sau cu rezistență la alte medicamente antituberculoase de prima și a doua linie.

### **TB MDR**

Tuberculoza cauzată de tulpini de *M. tuberculosis* care sunt rezistente și la Rifampicinum\*, și la Isoniazidum\*.

### **TB PRE-XDR**

Tuberculoza cauzată de tulpini de *M. tuberculosis* care corespund definiției standard *TB MDR/TB RR*, dar adițional sunt rezistente la orice preparat medicamentos din clasa fluorochinolonei.

### **TB XDR**

Tuberculoza cauzată de tulpini de *M. tuberculosis* care corespund definiției standard *TB RR/MDR*, dar adițional sunt rezistente la orice preparat medicamentos din clasa fluorochinolonei și, într-o măsură mai mică, la încă unul dintre preparatele medicamentoase de linia a doua din Grupul A.

### **ZONE CU O INCIDENȚĂ ÎNALTĂ DE TRANSMITERE A TB**

Incidența înaltă a persoanelor cu tuberculoză nedepistată sau nedagnosticată, precum și existența persoanelor care elimină *M. tuberculosis* și a unui risc înalt de transmisie a infecției cu tuberculoză. În cazul în care nu sunt tratate sau tratamentul este necorespunzător, persoanele cu TB pot răspândi cu ușurință infecția. Rata de răspândire a infecției crește ca urmare a formării particulelor de aerosoli și prezenței persoanelor susceptibile.



**Autori:**

<i>Vilc Valentina</i>	Coordonator PNRT, Vicedirector management și strategii, IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”
<i>Volik Mikhail</i>	Consultant medical, OMS, Biroului Regional pentru Europa
<i>Solovyeva Alexandra</i>	Consultant medical, OMS, Biroului Regional pentru Europa
<i>Dadu Andrei</i>	Ofițer medical, OMS, Biroului Regional pentru Europa

**La elaborarea ghidului „Organizarea și desfășurarea screening-ului sistematic și a tratamentului preventiv al tuberculozei” au contribuit membrii grupului tehnic de lucru:**

<i>Alexandru Sofia</i>	medic ftiziopneumolog, Departamentul de coordonare PNRT, IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”
<i>Barbîroș Irina</i>	șef, Direcția medicală, Administrația Națională a Penitenciarelor
<i>Clișcovechi Tatiana</i>	vicedirector asistența medicală mamei și copilului, IMSP AMT Rîșcani, mun. Chișinău
<i>Condrațchi Diana</i>	medic ftiziopneumolog, Departamentul de coordonare PNRT, IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”
<i>Corloteanu Andrei</i>	șef Departamentul de coordonare PNRT, IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”
<i>Crudu Valeriu</i>	șef Laborator National de referință în microbiologia TB, IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”
<i>Cula Evghenia</i>	medic ftiziopneumolog, Departamentul de coordonare PNRT, IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc
<i>David Aliona</i>	șef secția consultativă, IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”
<i>Doltu Svetlana</i>	Director, Asociația Obștească AFI
<i>Donica Ana</i>	vicedirector medical, IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”
<i>Gorodnițchi Vitalii</i>	director IMSP SR Cimișlia
<i>Gulpe Tatiana</i>	medic ftiziopneumolog, Departamentul de coordonare PNRT, IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”
<i>Guriev Ludmila</i>	medic ftiziopneumolog, IMSP SR Glodeni
<i>Ibriciuc Silvia</i>	șef Secția medicină de familie, IMSP CS Nisporeni
<i>Ionița Nina</i>	medic ftiziopneumolog, Secția AMSA, IMSP SR Nisporeni,
<i>Malic Alina</i>	dr.șt.med, asist. univ., Disciplina de Pneumologie și Alergologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Molodojan Aurelia</i>	medic ftiziopneumolog-coordonator, IMSP AMT Rîșcani, mun. Chișinău
<i>Oleinic Vera</i>	medic ftiziopneumolog, Secția consultativă, IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”
<i>Osadci Serghei</i>	medic șef, Spitalul de tuberculoză, or.Tighina
<i>Petrica Victoria</i>	coordonator de programe TB, UCIMP
<i>Plamadeala Oxana</i>	medic ftiziopneumolog, Departamentul de coordonare PNRT, IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”
<i>Pleșca Agrepina</i>	șef Secția Medicilor de Familie, IMSP CS Cimișlia
<i>Popovici Svetlana</i>	coordonator TARV a Unității de Coordonare a Programului Național HIV/SIDA/ITS
<i>Pîrîfnă Lucia</i>	coordonator de programe, Centrul PAS
<i>Rucșineanu Oxana</i>	director executiv, AO SMIT
<i>Sclifos Olga</i>	medic ftiziopneumolog, Departamentul de coordonare PNRT, IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”
<i>Tudor Elena</i>	director adjunct știință și inovare, IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”

Ghidul este destinat medicilor de diferite specialități, ale căror activitate practică este legată de diagnosticul diferențial și profilaxia tuberculozei, precum și de determinarea tacticii ulterioare de tratament în cazul unui diagnostic prezumtiv de tuberculoză. În prezenta publicație, se acordă atenție deosebită asistenței medicale primare (medicilor de familie) și asistenței medicale specializate de ambulator (medicilor ftiziopneumologi), deoarece diagnosticul precoce și acțiunile întreprinse în vederea prevenirii tuberculozei reprezintă sarcini importante la aceste etape ale organizării tratamentului. În egală măsură, se pune accent pe personalul medical de profil general și pe actualitatea ghidului pentru societatea civilă implicată la diferitele etape ale acestor acțiuni.

Adițional, în ghid sunt reflectate aspectele ce țin de organizarea serviciilor TB la diferite niveluri, care, sunt de o importanță deosebită, mai ales prin prisma percepției acestora de către medicii șefi. Mai mult ca atât, în document au fost incluse secțiuni cu privire la desfășurarea lucrului cu populațiile care locuiesc în zonele greu accesibile și cu risc înalt de infectare și îmbolnăvire cu TB, ceea ce poate avea legătură directă cu organizațiile societății civile, inclusiv organizațiile neguvernamentale și asociațiile locale care sunt implicate în implementarea în Republica Moldova a Programului național de răspuns la tuberculoză pentru anii 2022-2025.

#### **Recenzenți:**

<i>Iavorschi Constantin</i>	dr.hab.,șt,med, prof. cercet., IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”
<i>Pisarenco Serghei</i>	dr.hab.,șt,med, conf., univ., IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”

## INTRODUCERE

Deoarece Programele Naționale de control al tuberculozei s-au axat pe alte priorități importante, nu s-a acordat suficientă atenție intervențiilor legate de *depistarea activă* și de *tratamentul preventiv al tuberculozei*. Dar, odată cu asumarea de către state a angajamentelor pe termen lung de a pune în aplicare măsuri urgente de eliminare a tuberculozei în conformitate cu Obiectivele de Dezvoltare Durabilă în vederea fortificării sistemelor de sănătate, este clară necesitatea unor investiții substanțiale.<sup>1</sup> Pe lângă aceasta, este imperios de a implementa o abordare integrată pentru punerea în aplicare a *acordării asistenței medicale în domeniul TB în cascadă*, nu doar pentru a identifica toate persoanele cu tuberculoză, ci și pentru a extinde cadrul de aplicare a *managementului programatic a tratamentului preventiv al tuberculozei*.

Biroul Regional al OMS pentru Europa acordă o importanță deosebită accesului universal la serviciile de depistare, diagnosticare, tratament și prevenire a tuberculozei și este dispus să sprijine statele membre în procesul de îmbunătățire a politicilor naționale reieșind din recomandările relevante ale OMS și în corespundere cu *Planul OMS pentru controlul tuberculozei în regiunea europeană: 2023-2030*.<sup>2</sup>

Este crucial să se ajungă la situația în care persoanele cele mai expuse riscului de a se îmbolnăvi TB efectuează screening-ul cu regularitate cu scopul de a depista faza activă a bolii. În egală măsură, este important să subliniem că la excluderea bolii, anumitor grupuri li se va propune de a fi examinate cu scopul de a depista *infecția tuberculoasă* (ITB) și li se va oferi posibilitatea de a administra un *tratament preventiv pentru tuberculoză* (TPT). Acest lucru va contribui la menținerea sănătății persoanei și va reduce probabilitatea de transmitere a TB în comunitate. Toate acestea reprezintă o sarcină deloc ușoară, deoarece există pierderi enorme la fiecare etapă a cascadei asistenței medicale care preced inițierea TPT, care pot chiar să le depășească pe cele asociate cu monitorizarea ulterioară în tratamentul formelor clinice de tuberculoză. Recenzia sistematică și meta-analiza datelor realizate în 2015 au arătat că cele mai mari pierderi se produc la următoarele etape: screening-ul primar pentru depistarea TB; examinarea diagnostică cu rezultat pozitiv la test, implementarea recomandărilor prestatorului privind cura de TPT și finalizarea tratamentului. Astfel, din numărul total de persoane care, ipotetic întrunesc criteriile pentru TPT, mai puțin de 20% din pacienți au parcurs toate etapele asistenței medicale în cascadă<sup>3</sup>.

Întrucât aceste date au fost obținute din țările dezvoltate, este posibil ca pierderile să fie și mai semnificative în statele cu resurse deficitare. Programele naționale, dar și alte părți interesate trebuie să întreprindă măsuri coordonate pentru ca accesul la astfel de servicii să devină mai universal, cu accent pe nevoile populațiilor-cheie și vulnerabile.

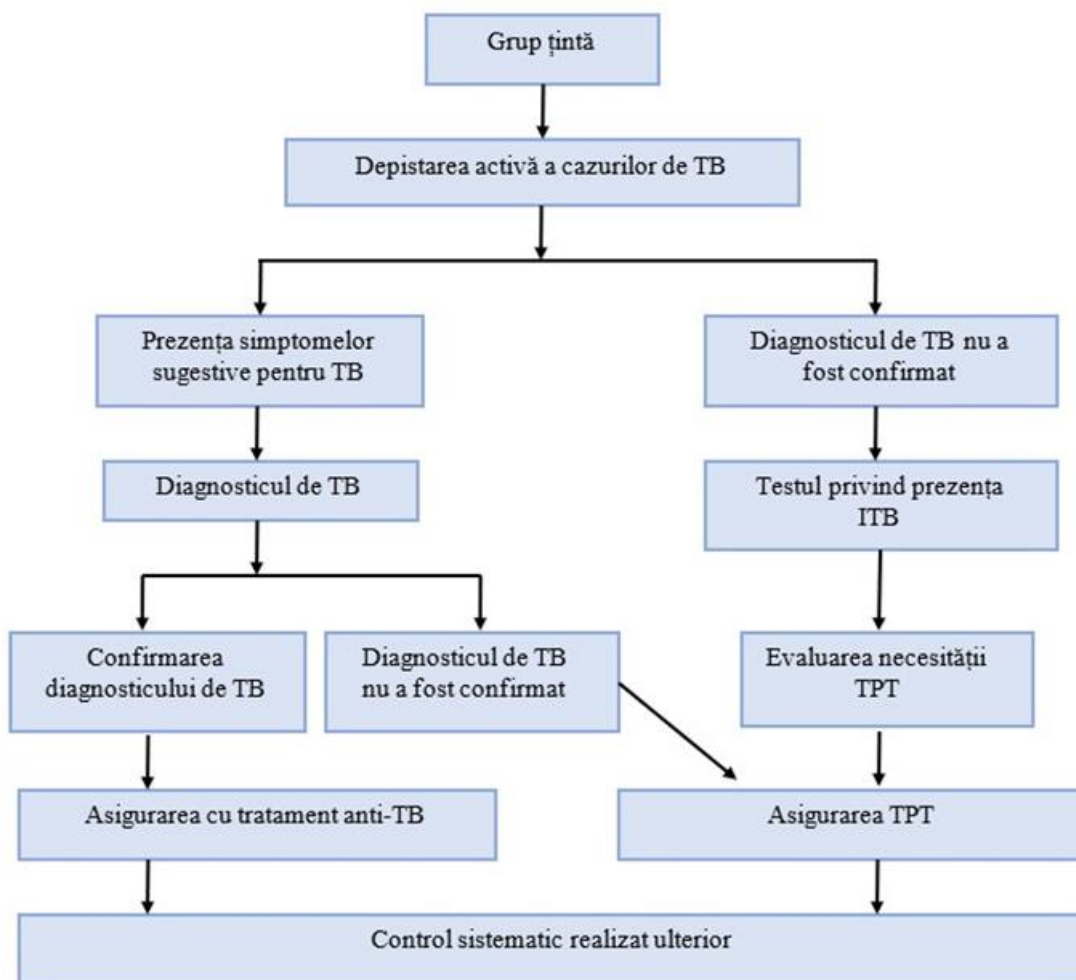
Acest lucru necesită consolidarea fiecărui element al cascadei de îngrijiri în tuberculoză, începând cu identificarea populațiilor țintă și terminând cu organizarea TPT (Diagrama 1). Prezentul document are la bază cele mai recente recomandări ale OMS pentru următoarele etape ale cascadei: *Modulul 1: prevenire – tratamentul preventiv al tuberculozei și Modulul 2: screening – depistarea sistematică a bolii TB*.

---

<sup>1</sup> Declarația politică a Întâlnirii de nivel înalt din cadrul celei de-a 73-a sesiuni a Adunării Generale a ONU cu privire la lupta împotriva tuberculozei, 2018.

<sup>2</sup> Raport final cu privire la implementarea Planului de Acțiune privind tuberculoza pentru Regiunea Europeană a OMS, 2016–2020. Copenhaga: Biroul Regional pentru Europa al OMS; 2020. Licență: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

<sup>3</sup> Alsdurf H, Hill PC, Matteelli A, Getahun H, Menzies D. Cascada îngrijirii medicale în diagnosticul și tratamentul infecției tuberculoase latente: reviu sistematic și meta-analiză. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(11):1269–78.



*\* Nu se aplică în cazul persoanelor care trăiesc cu HIV și al copiilor sub 5 ani, care au intrat în contact cu boala de TB, în cadrul gospodăriilor casnice.*

### Diagrama 1. Cascada acțiunilor întreprinse pentru depistarea cazurilor de tuberculoză și tratamentul preventiv al acestora.

Obiectivele ghidului „Organizarea și implementarea screening-ului sistematic al tuberculozei și a tratamentului preventiv al tuberculozei” în Republica Moldova sunt:

- prezentarea dovezilor și completarea bazei de cunoștințe privind depistarea cazurilor de TB activă și tratamentul preventiv al TB reieșind din recomandările actuale ale OMS, orientate spre un grup extins de prestatori medicali și non-medicali implicați în organizarea asistenței ftiziopneumologice în Republica Moldova;
- extinderea accesului la îngrijiri de calitate și la o etapă precoce în domeniul TB pentru toate persoanele cu TB prin depistarea activă a cazurilor de îmbolnăviri, reducând, astfel, numărul de persoane omise de sistemul de sănătate, inclusiv în rândul populațiilor-cheie și vulnerabile;
- asigurarea accesului universal la TPT, inclusiv prin aplicarea, în mod prioritar, a schemelor de tratament noi și mai scurte, dar și mai bine tolerate pentru toate grupurile expuse riscului, astfel, îmbunătățind acoperirea cu TPT și asigurând finalizarea cu succes a acestuia;
- promovarea integrării serviciilor de depistare a cazurilor de tuberculoză și a celor responsabile de TPT în vederea asigurării continuității asistenței ftiziopneumologice; de a redirecționa persoanele cu rezultat negativ pentru tuberculoză; de a identifica persoanele care urmează să administreze cura de TPT și de a crea o rețea de servicii accesibile și convenabile, centrate pe nevoile oamenilor, ceea ce va permite unei părți însemnate din populația cu ITB să înceapă și

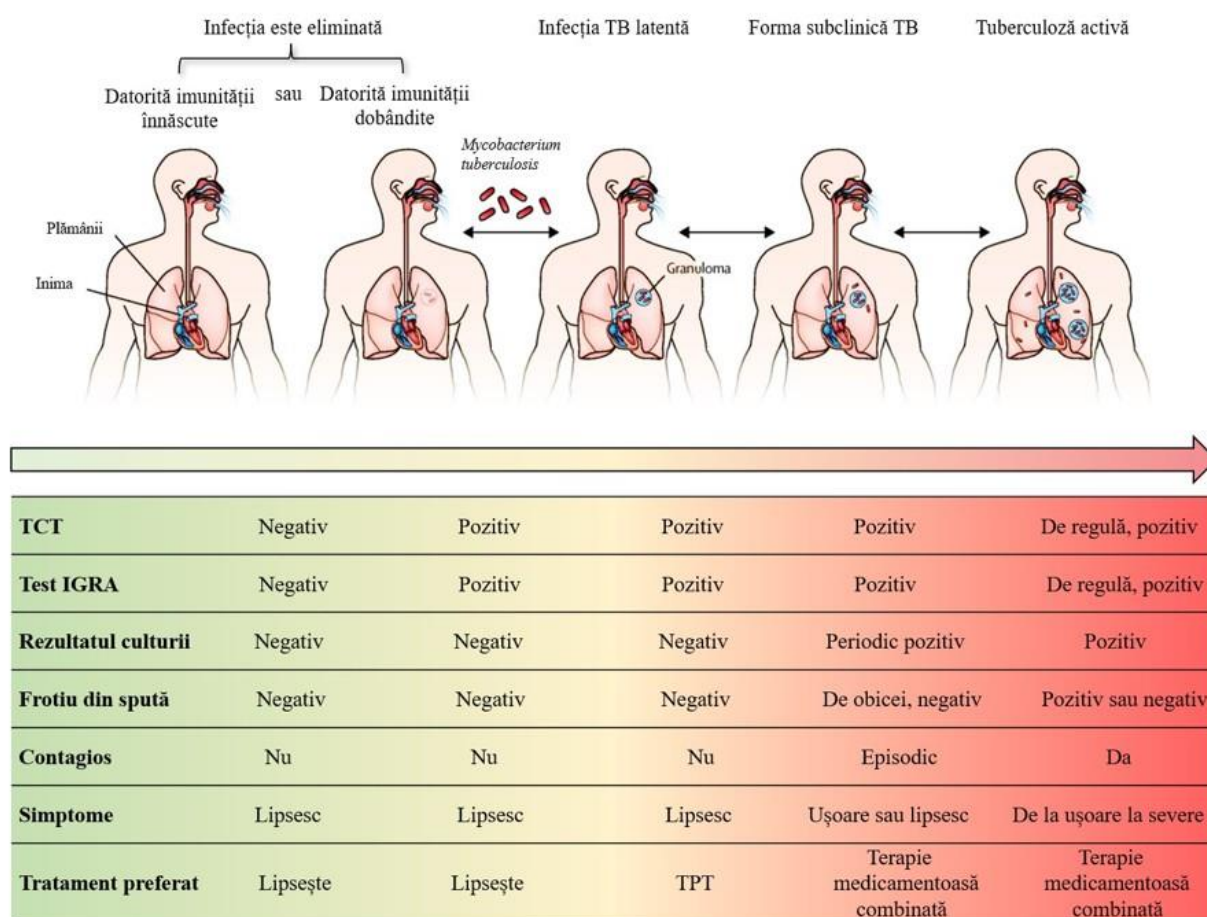
să finalizeze TPT în volum deplin. În acest fel, se va reduce rezervorul de ITB, care este sursa apariției noilor cazuri de îmbolnăvire cu TB.

### a. Infecția tuberculoasă și patogenia tuberculozei

Tuberculoza este cunoscută încă din cele mai vechi timpuri. Ipotezele privind caracterul infecțios al bolii au apărut la mijlocul secolului al XIX-lea, fiind confirmate definitiv în 1882 de către bacteriologul german, Robert Koch.

Tuberculoza este o boală infecțioasă cauzată de *complexul Mycobacterium tuberculosis* și se caracterizează printr-o lungă perioadă de timp între momentul infectării și debutul bolii.

Infecția tuberculoasă este extrem de frecventă. Potrivit datelor estimative, numărul persoanelor infectate cu *Mycobacterium tuberculosis* a depășit un miliard. Totuși, doar la un număr nesemnificativ de persoane infecția trece într-o formă clinică a bolii. Dezvoltarea treptată a tuberculozei este influențată de o varietate de factori care predetermină caracterul negativ al interacțiunii dintre agentul patogen și organismul gazdă, iar acest set de reacții determină dezvoltarea procesului patologic, care se manifestă sub forma unui spectru sau a unei cascade de stări patologice (Figura 1).



**Figura 1. Spectrul stărilor patologice în tuberculoză.**

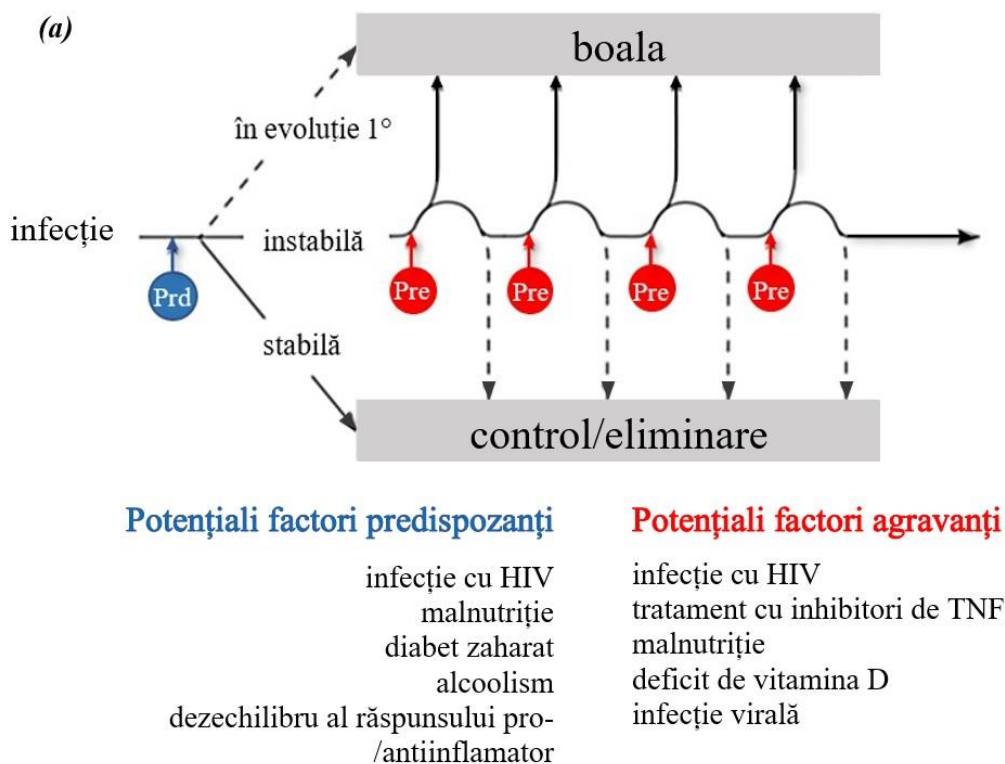
Sursa: Furin et al., 2019.

Dacă persoana cu tuberculoză nu este tratată sau este tratată necorespunzător, în timpul contactului, nu se exclude posibilitatea transmiterii infecției la o persoană practic sănătoasă, acest lucru depinzând de caracteristicile agentului patogen, de intensitatea expunerii și de susceptibilitatea la infecție a organismului receptor. Intensitatea expunerii este determinată de următorii factori: cantitatea bacililor eliminați, proximitatea față de contact și durata contactului.

Următoarele exemple de situații implică un risc sporit de îmbolnăvire prin tuberculoză: contactul cu o persoană cu tuberculoză activă cu localizare pulmonară sau traheală, când are loc eliminarea unor cantități mari de agent patogen prin tuse, dar mai ales prin strănut; conviețuirea în aceeași familie sau aflarea îndelungată în aceeași cameră cu o persoană cu tuberculoză activă; aflarea într-un spațiu închis cu un bolnav și genul de activitate care presupune un posibil contact cu o persoană care a dezvoltat tuberculoză.

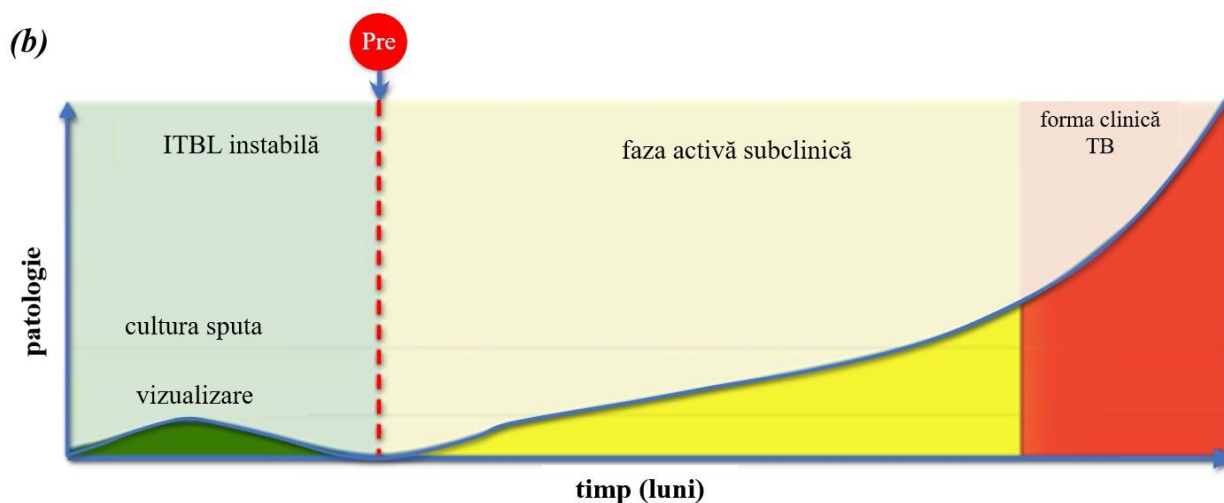
La nivel individual, susceptibilitatea organismului la infecția tuberculoasă poate varia în timp. Prezența unei reacții locale (formarea unei inflamații granulomatoase) aparent indică asupra faptului că răspunsul imunitar la nivel celular reprezintă un element important în răspunsul protector al organismului la prezența agentului patogen al tuberculozei în calitate de răspuns sistemic. Totuși, dacă la unele persoane infecția nu apare nici măcar după o expunere semnificativă, la altele, dimpotrivă, o expunere neînsemnată poate declanșa infecția care trece rapid în boală.

În acest moment important, unii factori de risc predispozanți, precum infecția cu HIV, subnutriția, diabetul zaharat, consumul de alcool și răspunsurile inflamatorii dereglate ale organismului joacă un rol important. Potrivit viziunilor actuale despre patogenia tuberculozei, procesul de infectare cu micobacterii poate să se dezvolte conform diferitor scenarii. La un număr mic de populație, infecția primară va progresa treptat și va trece în boală; la o altă parte a populației, care are un grad înalt de rezistență, infecția se va elimina complet din organism sau organismul va putea să o controleze eficient, riscul de reactivare a tuberculozei fiind scăzut. La cel de-al treilea grup, cel din urmă, răspunsul imunitar va varia, crescând și scăzând sub influența factorilor de risc, printre care infecția cu HIV, tratamentul cu inhibitori ai factorului de necroză tumorală, subnutriția, deficitul de vitamina D și infecțiile virale. Probabilitatea de reactivare a tuberculozei în acest grup de populație este cea mai înaltă, prin urmare, aceste persoane vor fi atribuite grupului cu cel mai mare risc.



**Figura 2. Posibilele scenarii de progresie a infecției TB și rolul factorilor de risc.**  
Sursa: *Esmail et ai.*, 2014.

Sub influența factorilor declanșatori (agravanți), infecția tuberculoasă poate evolua treptat spre dezvoltarea bolii, însă, până la apariția manifestărilor clinice pot trece luni, timp în care, în pofida unui proces infecțios activ, semnele clinice nu vor fi vizibile. Totuși, la această etapă, tulpinile de *M. tuberculosis* pot fi deja depistate prin metode de investigație de laborator, în timp ce modificările patologice din plămâni pot fi, cu mare probabilitate, determinate prin radiologie.



**Figura 3. Etapele evoluției procesului tuberculos.**

Sursa: *Esmail et al.*, 2014.

În modul acesta, persoanele infectate cu *M. tuberculosis* formează un rezervor de viitoare noi cazuri de boală. Toate episoadele de îmbolnăvire sunt precedate de o fază asimptomatică de ITB. De aceea, este esențial nu doar să se determine persoanele cu o probabilitate mare de evoluție a infecției spre o patologie manifestată semnificativ din punct de vedere clinic, ci și să li se ofere un tratament preventiv pentru a împiedica progresia bolii, pentru a limita răspândirea ulterioară a tuberculozei și, în consecință, pentru a reduce povara tuberculozei la nivel global.

## I. PROGRAMUL NAȚIONAL DE RĂSPUNS LA TUBERCULOZĂ

Programul Național de răspuns la tuberculoză pentru anii 2022-2025 a fost aprobat prin Hotărârea Guvernului nr. 107 din 23 februarie 2022.<sup>4</sup>

Scopul Programului Național este reducerea poverii tuberculozei ca problemă de sănătate publică în Republica Moldova.

*Obiectivul general ale Programului* este reducerea poverii tuberculozei în Republica Moldova prin reducerea mortalității cu 75%, a incidenței cu 50%.

*Obiectivul specific 1:* Asigurarea examinării prin screening sistematic pentru tuberculoza activă a cel puțin 90% din contacți și cel puțin 90% din grupurile cu risc sporit la tuberculoză către finele anului 2025 prin asigurarea accesului universal la screening sistematic al contacților și grupurilor cu risc sporit la tuberculoză, inclusiv și pentru copii.

*Obiectivul specific 2:* Asigurarea diagnosticului precoce al tuturor formelor de tuberculoză cu depistarea către finele anului 2025 a cel puțin 90% din numărul total estimat de cazuri cu tuberculoza rezistentă la Rifampicinum\* și multidrogrezistentă prin asigurarea accesului universal la diagnostic precoce al tuturor formelor de tuberculoză și la testele de sensibilitate la medicamente, inclusiv utilizarea testelor rapide.

<sup>4</sup>Linkul la documentul online: [https://www.legis.md/cautare/getResults?doc\\_id=130171&lang=ru](https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=130171&lang=ru).



*Obiectivul specific 3:* Asigurarea tratamentului tuberculozei sensibile și tuberculozei rezistente la Rifampicinum\* și multidrogrezistente cu obținerea ratei de succes printre cazurile noi și recidive de tuberculoză sensibilă de cel puțin 90% și printre cazurile de tuberculoză rezistentă la Rifampicinum\* și multidrogrezistentă nu mai joasă de 80% către anul 2025 prin asigurarea accesului echitabil la tratament de calitate și îngrijiri continue pentru toate persoanele cu tuberculoză, inclusiv copii, prin abordare centrată pe persoană și suport în baza necesităților persoanei.

*Obiectivul specific 4:* Asigurarea acoperirii universale și continuității serviciilor medicale, gestionarea co-morbidităților și problemelor social-economice în baza necesităților persoanei prin extinderea colaborării cu programele naționale HIV, Hepatite, Droguri, Alcool, Diabet, Sănătate mintală, etc., conlucrare cu sectorul penitenciar, social și societatea civilă.

*Obiectivul specific 5:* Reducerea transmiterii tuberculozei în societate prin măsuri de prevenire în răspunsul la tuberculoză, inclusiv extinderea tratamentului preventiv al tuberculozei la persoanele care trăiesc cu HIV, contactii adulți, copii și asigurarea a cel puțin 95% a ratei de vaccinare cu vaccinul Bacillus Calmette-Guérin la noi născuți.

*Obiectivul specific 6:* Adoptarea politicilor și implementarea măsurilor axate pe atingerea obiectivelor de reducere a poverii tuberculozei, prin implementarea abordării centrate pe persoană, reducerea poverii determinantilor sociali, ajustarea mecanismelor de finanțare la modelul centrat pe persoană la fiecare nivel de asistență, cu implicarea organizațiilor societății civile și a persoanelor afectate de tuberculoză.

*Obiectivul specific 7:* Consolidarea capacității naționale de cercetare și inovare pentru luarea deciziilor, în vederea accelerării și îmbunătățirii răspunsului național la tuberculoză.

Începând cu anii 2000, Republica Moldova a implementat cu succes o serie de politici și măsuri care vizează prevenirea și îngrijirea în domeniul tuberculozei și implicarea constantă a asistenței medicale primare în depistarea timpurie și tratamentul direct observat sau video-susținut (DOT/VST). Este asigurat acces universal la diagnosticul și tratamentul tuberculozei de calitate pentru toate persoanele cu o acoperire geografică completă. Republica Moldova este prima țară din regiune care a extins disponibilitatea metodei rapide GeneXpert la nivelul întregii rețele de laboratoare de nivelul I. Ca rezultat, accesul la stabilirea rezistenței la medicamentele antituberculoase este universal. De asemenea, a fost modernizat diagnosticul de laborator și cu alte metode rapide de diagnosticare.

În scopul depistării active a tuberculozei pulmonare și a cancerului pulmonar în localitățile rurale din teritoriile administrative ale Republicii Moldova la persoanele din grupele de risc sporit de îmbolnăvire cu tuberculoză și cancer pulmonar, începând cu anul 2018 este asigurat screening-ul prin radiografia pulmonară prin utilizarea instalațiilor radiologice mobile, care din noiembrie 2022 sunt dotate cu CAD (inteligentă artificială).

A fost introdus modelul de îngrijiri centrat pe persoană și drept urmare, gama de servicii disponibile pentru persoanele cu tuberculoză a fost îmbunătățită semnificativ și descentralizată la nivel de comunitate. Angajamentul politic susținut a dus la creșterea finanțării pentru serviciile de ambulator și stimulente pentru pacienți din sursele Companiei Naționale de Asigurări în Medicină, în paralel cu o reducere treptată a numărului excesiv de paturi pentru îmbunătățirea rezultatelor clinice. A fost aprobată „Foaia de parcurs pentru modernizarea serviciului de fiziopneumologie” în care sunt trasate toate activitățile privind controlul tuberculozei în scopul eficientizării tratamentului bolnavilor de tuberculoză prin depistarea precoce și extinderea tratamentului în condiții de ambulator. A fost elaborat și revizuit Regulamentul cu privire la unele intervenții de creștere a aderenței la tratamentul antituberculos în condiții de ambulator.

Datele statistice din ultimii ani demonstrează o ameliorare a indicatorilor epidemiologici, ca rezultat al asigurării serviciilor de îngrijiri în tuberculoză (prevenire, depistare, tratament, suport) centrate pe persoană. Tendința constant pozitivă din perioada pre-pandemică a cunoscut un declin



alarmant în contextul pandemiei COVID-19. Pentru prima dată în ultimele două decenii a fost raportat un regres, determinat de reducerea semnificativă a depistării tuberculozei cu un impact deosebit asupra programelor de răspuns la tuberculoză.

Impactul sever al COVID-19 din ultimii 3 ani a fost extrem de provocator la nivel global. Perturbările cauzate de pandemie au scăzut numărul de persoane diagnosticate și tratate de TB, au afectat drepturile persoanelor cu TB, au dus la creșterea mortalității cauzate de TB.

În Republica Moldova în anul 2020 s-a constatat o reducere cu 38,7% a numărului cazurilor noi și recidive TB depistate comparativ cu anul 2019, iar în anii 2021 și 2022, datorită eforturilor comune de control al TB, numărul de cazuri diagnosticate cu TB a crescut. Incidența cazurilor noi și recidive privind tuberculoza în anul 2022 a constituit 68.9 la 100 mii populație (2122 cazuri); în 2021 - 67,1 la 100 mii populație (2068 cazuri), în anul 2020 a constituit 56.7 la 100 mii populație (1759 cazuri).

## II. IDENTIFICAREA GRUPURILOR ȚINTĂ CU RISC SPORIT DE INFECTARE ȘI ÎMBOLNĂVIRE DE TUBERCULOZĂ

### Determinarea grupurilor care sunt supuse screening-ului sistematic pentru tuberculoză

Screening-ul pentru depistarea formei active TB reprezintă o completare relevantă a eforturilor de îmbunătățire a depistării precoce a tuberculozei în rândul anumitor grupuri cu risc sporit de îmbolnăvire cu tuberculoză sau cu acces limitat la serviciile de sănătate, sau ambele.

Screening-ul TB este important pentru identificarea precoce a cazurilor de TB, astfel încât acestea să poată fi tratate prompt și eficient. Aceasta poate ajuta la prevenirea complicațiilor și la reducerea răspândirii bolii în comunitate.

Potrivit recomandărilor OMS, următoarele grupuri de populație trebuie **întotdeauna să fie obiectul** unui screening sistematic pentru depistarea tuberculozei active:<sup>5</sup>

- persoanele contacte din **focarele de tuberculoză**, atât intradomiciliare (membrii de familie), cât și apropiate, inclusiv copiii, adolescenții și adulții;
- persoanele care trăiesc cu **HIV**;
- persoanele aflate în **locurile private de libertate** (vedeți în continuare recomandarea cu privire la angajații acestor instituții).<sup>6</sup>

Screening-ul pentru depistarea tuberculozei active în rândul altor grupuri de persoane este considerat, **în mod condiționat, unul potrivit**. Acesta trebuie desfășurat în raport cu:

- **populația generală** din regiunile cu o **prevalență estimată a tuberculozei de cel puțin 500 de cazuri la 100.000 de locuitori**;
- subgrupurile de populație cu factori de risc structurali privind tuberculoza, inclusiv și în cazul locuitorilor din **cartierele urbane sărace, comunitățile din raioanele îndepărtate sau al persoanelor fără adăpost, migranții, refugiații, persoanele strămutate intern și alte grupuri de populații vulnerabile sau inadaptate social, cu acces limitat la asistență medicală**;
- persoanele care **beneficiază sau care solicită asistență medicală**, cu condiția ca prevalența **estimată a tuberculozei în regiunea respectivă să fie de cel puțin 100 de cazuri la 100.000 de locuitori**;
- persoanele cu **modificări patologice în plămâni, care nu au fost tratate și au fost identificate în urma unei radiografii cutiei toracice**.

Potrivit rezultatelor evaluării datelor naționale cu privire la screening-ul de rutină pentru tuberculoză, realizat în 2021 în Republica Moldova, în rândul anumitor grupuri de populație, persoanele cu factori de risc suplimentari trebuie să fie luate în considerare la organizarea screening-ului sistematic pentru depistarea tuberculozei (Tabelul 1).

<sup>5</sup> Ghidul OMS cu privire la tuberculoză. Modul 2: screening – screening-ul sistematic pentru TB. Geneva: Organizația Mondială a Sănătății; 2021.

<sup>6</sup> În conformitate cu Art. 30 pct. 4 din Legea nr. 52 din 03.04.2014 cu privire la Avocatul Poporului (Ombudsmanul), <http://lex.justice.md/md/352794/> noțiunea de privire de libertate se definește ca orice formă de plasare a persoanei, la ordinul oricărui organ judiciar, administrativ sau al altui organ, într-un loc de detenție de stat sau privat, pe care aceasta nu îl poate părăsi după voia sa, în calitate de pedeapsă, sancțiune, măsură procesuală de constrângere, măsură de siguranță, precum și ca rezultat al dependenței față de o îngrijire acordată sau în baza oricărui alt motiv ([https://www.legis.md/cautare/getResults?doc\\_id=121241&lang=ru](https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=121241&lang=ru)).

**Tabelul 1. Grupuri țintă de populație care sunt obiectul screening-ului sistematic pentru depistarea TB în Republica Moldova, în baza datelor analizei epidemiologice, anul 2021**

Grupul țintă de populație	Numărul cazurilor de tuberculoză raportat la 100 de mii de locuitori	Coefficientul riscului (ÎÎ*-95%)
Populația generală (estimări ale OMS, 2020)	86,0	1,0
Persoanele care se confruntă cu consecințe negative ca urmare a consumului de alcool și administrării de droguri	2325,0	27,3 (23,7–31,0)
Persoanele adulte fără adăpost	1387,1	16,1 (7,1–25,2)
Persoanele care au suportat tuberculoză anterior (în ultimii 5 ani) și au sechele posttuberculoase	1221,2	14,2 (11,8–16,6)
Persoanele cu tulburări de sănătate mintală	335,6	3,9 (1,8–6,0)
Migranții interni și externi	211,6	2,5 (1,9–3,0)

\*ÎÎ = interval de încredere.

*Lucrătorii medicali și personalul care activează în locurile privative de libertate (angajații instituțiilor penitenciare, angajații poliției din cadrul izolatoarelor de detenție preventivă și centrele provizorii pentru cetățenii străini, angajații centrelor de plasament temporar pentru persoanele cu dizabilități, personalul din unitățile militare și cazarme) au fost incluși într-un grup special reieșind din necesitatea de a efectua screening-ul sistematic din cauza riscului sporit de expunere la o sursă de infecție la locul de muncă și a riscului ulterior de transmitere a TB altor persoane din cadrul acestor instituții.*

### **Determinarea grupurilor care sunt supuse screening-ului sistematic pentru depistarea infecției tuberculoase (ITB) și al tratamentului preventiv al tuberculozei (TPT)**

Ghidul OMS cu privire la TPT enumeră o serie de recomandări pentru grupurile țintă care întrunesc unul sau mai multe dintre următoarele criterii legate de TPT:

- prevalența crescută a tuberculozei;
- risc sporit de transformare a ITB în boală;
- indicatori cu valori înalte ale incidenței tuberculozei raportat la numărul populației, fapt ce demonstrează un nivel sporit de transmitere a infecției TB;
- beneficiile TPT depășesc riscul potențial de apariție a toxicității medicamentoase.

În Republica Moldova se recomandă efectuarea diagnosticării sistematice a TBI și prescrierea TPT în rândul următoarelor grupuri:

#### **1. Persoanele cu risc sporit de tranziție a infecției tuberculoase către forma clinică a bolii**

- **Toate persoanele care trăiesc cu HIV (inclusiv femeile însărcinate)**
  - I. Copiii care trăiesc cu HIV, care au urmat cu succes întreaga cură de tratament antituberculos, de asemenea pot beneficia de TPT (*recomandare condiționată*).
- **Persoanele cu indicații clinice speciale, inclusiv:**
  - I. persoanele care suferă de silicoză;
  - II. persoanele pregătite pentru tratamentul cu inhibitori ai factorului de necroză tumorală (TNF);
  - III. persoanele tratate prin dializă;
  - IV. persoanele care se pregătesc de un transplant de organe sau măduvă osoasă.

## 2. Persoanele cu risc sporit de expunere la agenții patogeni ai tuberculozei

- Persoanele contacte din focarul de tuberculoză (confirmate prin metodele bacteriologice de diagnostic):
  - I. Copiii cu vârsta sub 5 ani, la care nu s-a identificat tuberculoza în forma activă ca urmare a examinărilor clinice sau, conform recomandărilor PCN, trebuie să urmeze un TPT.
  - II. Copiii cu vârsta de 5 ani și peste, adolescenții și adulții la care nu a fost stabilită tuberculoza activă ca urmare a unui examen clinic sau conform prevederilor regulamentului național, pot primi TPT.
- Persoanele care se află sau lucrează în instituții sau se află în spații aglomerate (de exemplu, în instituțiile de privare de libertate), lucrătorii din domeniul sănătății, migranții recent veniți din țările cu o povară mai înaltă a tuberculozei, persoanele adulte fără adăpost și persoanele care consumă droguri.

Deși testarea sistematică și tratamentul preventiv nu sunt recomandate persoanelor cu diabet zaharat, persoanelor care consumă alcool, consumatorilor de tutun și persoanelor subponderale (*recomandare condiționată, grad redus de certitudine a eficienței estimate*), totuși, grupurile enumerate pot fi candidate pentru TPT, după caz, pentru a reduce riscul de transmitere a tuberculozei. La prescrierea TPT reprezentanților acestor grupuri, este necesar de a analiza dacă aceștia sunt asociați cu vreun risc crescut de rezultat nefavorabil, în cazul evoluției bolii sau dacă persoana este expusă la mai mulți factori de risc în caz de tuberculoză.

Lista finală privind grupurile care sunt incluse în screening-ul sistematic pentru tuberculoză, infecția tuberculoasă și tratamentul preventiv pentru tuberculoză este menționată în Tabelul 2.

**Tabelul 2. Lista grupurilor care sunt obiectul screening-ului sistematic pentru depistarea TB, ITB și tratamentul preventiv pentru TB**

Nr.	Grupul (categoria) de populație	Subgrup (subcategorie) (dacă este cazul)	Trebuie să fie obiectul unui screening sistematic pentru depistarea tuberculozei?	Algoritm de screening	Trebuie să fie obiectul unei testări sistematice pentru depistarea infecției tuberculoase?	Trebuie să fie obiectul tratamentului preventiv pentru tuberculoză?
1.	<b>Persoanele contacte din focarele de tuberculoză</b>					
	<b>- contact intradomiciliar</b>	- copiii sub vârsta de 5 ani	La examinarea focarului de tuberculoză, în continuarea conform PCN	Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor și realizarea radiografiei toracice	Nu este obligatoriu	Da
		- copiii mai mari de 5 ani, adolescenți și adulți			Da	În cazul unui test pozitiv la infecția TB
	<b>- contact apropiat</b>				Da	În cazul unui test pozitiv la infecția TB
2.	<b>Persoanele private de libertate</b>		La admiterea inițială, în continuare la fiecare 6 luni de aflare în plasament (instituționalizare)	Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor și realizarea radiografiei toracice	Da	În cazul unui test pozitiv la infecția TB
3.	<b>Personalul din instituțiile medicale</b>	- cu risc sporit de infectare cu tuberculoză la locul de muncă	La angajare la serviciu și anual	Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor și realizarea radiografiei toracice	Da	În cazul unui test pozitiv la infecția TB
		- alte categorii de lucrători medicali			Nu	Nu
4.	<b>Personalul angajat în locurile private de libertate</b>	- cu risc sporit de infectare cu tuberculoză la locul de muncă	La angajare la serviciu și anual	Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor și realizarea radiografiei toracice	Nu	Nu
5.	<b>Persoanele care trăiesc cu HIV</b>		La diagnosticarea inițială a HIV, în continuare conform PCN	Algoritm de screening paralel care implică identificarea	Nu este obligatoriu	Da

Nr.	Grupul (categoria) de populație	Subgrup (subcategorie) (dacă este cazul)	Trebuie să fie obiectul unui screening sistematic pentru depistarea tuberculozei?	Algoritm de screening	Trebuie să fie obiectul unei testări sistematice pentru depistarea infecției tuberculoase?	Trebuie să fie obiectul tratamentului preventiv pentru tuberculoză?
				simptomelor și realizarea radiografiei toracice		
6.	<b>Persoane cu modificări pulmonare netratate depistate în timpul radiografiei cutiei toracice</b>		Anual	Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor și realizarea radiografiei toracice	Nu	Nu
7.	<b>Persoane cu boli pulmonare cronice nespecifice</b>		Anual	Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor și realizarea radiografiei toracice	Nu	Nu
8.	<b>Persoanele cu diabet zaharat</b>		Anual	Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor și realizarea radiografiei toracice	Nu	Nu
9.	<b>Persoanele care încep terapia cu inhibitori ai FNT</b>		La excluderea tuberculozei active	Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor și realizarea radiografiei toracice	Da	În cazul unui test pozitiv la infecția TB
10.	<b>Persoanele tratate prin dializă</b>			Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor și	Da	În cazul unui test pozitiv la infecția TB

Nr.	Grupul (categoria) de populație	Subgrup (subcategorie) (dacă este cazul)	Trebuie să fie obiectul unui screening sistematic pentru depistarea tuberculozei?	Algoritm de screening	Trebuie să fie obiectul unei testări sistematice pentru depistarea infecției tuberculoase?	Trebuie să fie obiectul tratamentului preventiv pentru tuberculoză?
				realizarea radiografiei toracice		
11.	<b>Persoanele care se pregătesc de un transplant de organe sau măduvă osoasă</b>			Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor și realizarea radiografiei toracice	Da	În cazul unui test pozitiv la infecția TB
12.	<b>Persoanele care suferă de silicoză</b>		Anual	Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor și realizarea radiografiei toracice	Da	În cazul unui test pozitiv la infecția TB
13.	<b>Persoanele adulte fără adăpost</b>		Anual	Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor și realizarea radiografiei toracice	Da	În cazul unui test pozitiv la infecția TB
14.	<b>Persoanele care consumă droguri</b>		Anual	Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor și realizarea radiografiei toracice	Da	În cazul unui test pozitiv la infecția TB
15.	<b>Persoanele care fac abuz de alcool</b>		Anual	Depistarea etapizată a cazurilor cu rezultat pozitiv pe baza oricăruia dintre simptomele TB și a rezultatelor radiografiei toracice	Nu	Nu

Nr.	Grupul (categoria) de populație	Subgrup (subcategorie) (dacă este cazul)	Trebuie să fie obiectul unui screening sistematic pentru depistarea tuberculozei?	Algoritm de screening	Trebuie să fie obiectul unei testări sistematice pentru depistarea infecției tuberculoase?	Trebuie să fie obiectul tratamentului preventiv pentru tuberculoză?
16.	<b>Persoanele cu tulburări de sănătate mintală</b>		Anual	Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor și realizarea radiografiei toracice	Nu	Nu
17.	<b>Fumători activi</b>		Anual	Depistarea etapizată a cazurilor cu rezultat pozitiv pe baza oricăruia dintre simptomele TB și a rezultatelor radiografiei toracice	Nu	Nu
18.	<b>Migranți (externi)</b>		Anual	Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor și realizarea radiografiei toracice	Nu	Nu

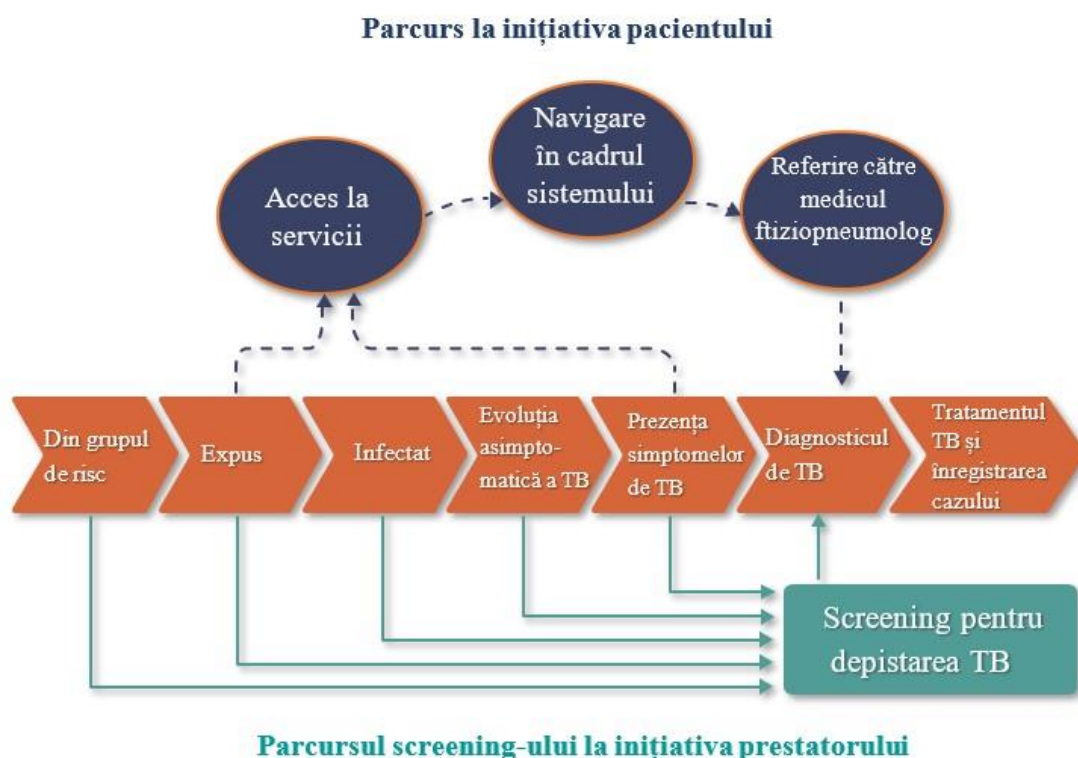
HIV = virusul imunodeficienței umane; ITB = infecția TB ; FNT = factorul de necroză tumorală. R-OCT = radiografia organelor cutiei toracice.



### III. SCREENING-UL SISTEMATIC PENTRU DEPISTAREA TUBERCULOZEI

Există două abordări complementare față de îmbunătățirea depistării precoce a cazurilor de tuberculoză (Figura 4)<sup>7</sup>:

1. îmbunătățirea parcursului de diagnostic al tuberculozei la inițiativa persoanelor și
2. utilizarea în practică a abordărilor inițiate de prestatorii de servicii pentru examinarea anumitor grupuri de populație în vederea diagnosticării TB.



**Figura 4. Caracteristica comparativă a parcursului de screening efectuat la inițiativa persoanei și la inițiativa prestatorului de servicii în scop de diagnostic și tratament al tuberculozei**

Esența abordării față de îmbunătățirea depistării tuberculozei constă în optimizarea parcursului de diagnostic și tratament al tuberculozei inițiat de persoană. Această abordare reprezintă o formă pasivă de depistare a cazurilor. Deoarece această abordare se bazează pe inițiativa pacienților și pe răspunsul sistemelor de sănătate, punctele slabe ale acestuia ar fi posibilele întârzieri induse de normele sociale, stigmatizare și discriminare, comportamentul legat de boală, bariere în calea accesului la servicii, acoperirea insuficientă cu servicii de sănătate, resursele și capacitatea de primire limitate ale punctelor de intrare în serviciile de sănătate și întârzierile legate de referirea către specialiști (pentru investigații suplimentare și tratament). O altă abordare față de extinderea identificării cazurilor este depistarea activă a cazurilor de tuberculoză prin screening sistematic, adică, diagnosticarea tuberculozei la *inițiativa prestatorului de servicii*.

<sup>7</sup> Ghidul OMS cu privire la tuberculoză. Modul 2: screening – screening sistematic pentru depistarea tuberculozei. Geneva: Organizația Mondială a Sănătății; 2021.

Depistarea precoce a tuberculozei la nivel de instituție poate fi îmbunătățită prin introducerea următoarelor schimbări:

- sporirea accesului la asistență medicală, inclusiv reducerea costurilor directe și indirecte suportate de pacienți atunci când solicită asistență medicală, precum și satisfacerea necesităților specifice ale grupurilor vulnerabile prin consolidarea asistenței medicale primare, prin oferirea de servicii suplimentare de outreach acestor grupuri și prin organizarea de programe de protecție socială, acolo unde va fi posibil și oportun;
- implicarea comunităților în activitate și crearea de cerere prin desfășurarea campaniilor de informare și educare pentru comunitățile cu risc sporit de TB. Acest lucru poate duce la situația când persoanele cu TB activă diagnosticată anterior vor solicita îngrijiri în instituții care dispun de o capacitate reală de diagnosticare și tratament al TB;
- fortificarea sistemelor de sănătate – organizarea unor instruirii suplimentare ale personalului și livrarea de echipamente pentru toate categoriile de lucrători medicali din cadrul sistemului de sănătate, inclusiv pentru personalul din instituțiile publice și private, pentru lucrătorii neprofesioniști din comunitate și pentru voluntari. Astfel, există o mai mare probabilitate ca persoanele cu simptome de tuberculoză care doresc să beneficieze de îngrijiri să fie identificate și referite pentru testare și tratament corespunzător;
- revizuirea definiției standard a cazurilor cu diagnostic prezumptiv de tuberculoză – extinderea listei de indicații pentru efectuarea testelor de diagnostic al TB în funcție de situația epidemiologică locală specifică a bolii și de epidemiologia celor mai răspândiți factori de risc pentru TB poate contribui la identificarea categoriilor de populație care urmează a fi examinate;
- introducerea oricăror modificări în algoritmul actual de depistare a cazurilor în funcție de numărul de adresări – astfel de modificări pot contribui la creșterea numărului de pacienți identificați în instituții medicale. Utilizarea pe larg a testului Xpert MTB/RIF®, a radiografiei cutiei toracice și a altor metode poate spori sensibilitatea algoritmului în paralel cu atingerea unui nivel acceptabil de specificitate.

Examinarea sistematică a persoanelor care intră în contact cu pacienți potențial infectați TB poate constitui o abordare eficientă și specifică față de o depistare mai activă a cazurilor aflate în vizorul programelor de control al tuberculozei.

Realizarea screening-ului sistematic pentru depistarea cazurilor de tuberculoză în raport cu majoritatea *grupurilor de risc* implică o colaborare cu alte programe de asistență medico-socială care anterior erau implicate în procesul de screening al grupurilor țintă pentru alte nosologii. Astfel, nu este exclus faptul că vor fi realizate activități de outreach inițiate anterior, axate pe promovarea sănătății sau pe acordarea sprijinului social pentru populațiile vulnerabile și greu accesibile. Aceste activități pot deveni platforme pentru examinarea în masă în vederea depistării tuberculozei în cadrul unei abordări mai ample și mai integrate față de organizarea lucrului în teren.

**Tabelul 3. Servicii, programe și părți interesate capabile să conlucreze cu programele de screening sistematic al tuberculozei.**

Servicii	Programe și părți interesate
Servicii de asistență medicală	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Programe de prevenire și control al HIV, clinici de consiliere și testare voluntară HIV, centre de terapie antiretrovirală, programe de prevenire a transmiterii verticale a HIV de la mamă la copil</li> </ul>

Servicii	Programe și părți interesate
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inițiative de desfășurare a screening-ului în centrele ce oferă servicii endocrinologice și de diabet ca parte a unor activități mai ample de prevenire a bolilor netransmisibile</li> <li>• Programe de ocrotire a sănătății mamei și copilului, inclusiv, de asistență prenatală</li> <li>• Centre de tratament a persoanelor cu dependență de alcool, dispensare narcologice și programele lor de outreach</li> </ul>
Servicii de asistență socială	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Programe comunitare de dezvoltare sau de acordare a sprijinului și asistenței în regiunile rurale îndepărtate sau în cartierele defavorizate; programe ce vizează persoanele fără adăpost și alte grupuri social-vulnerabile.</li> <li>• Programe de asistență socială pentru migranți și refugiați</li> <li>• Sisteme de protecție socială a persoanelor cu venituri mici și sărace</li> <li>• Programe care oferă pachete cu ajutor alimentar</li> <li>• Alte instituții partenere care lucrează cu victime sau grupuri vulnerabile</li> </ul>
Alte servicii de stat	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Servicii medicale oferite în penitenciare și alte locuri privative de libertate</li> <li>• Servicii de protecție a muncii (în special acele implicate în ocrotirea sănătății minerilor, lucrătorilor din domeniul sănătății și a altor categorii de personal expuse unor riscuri profesionale ridicate)</li> <li>• Serviciul de migrație</li> </ul>
Organizațiile societății civile	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Organizații neguvernamentale și alte servicii de asistență socială a grupurilor vulnerabile</li> <li>• Lideri la nivel de comunitate</li> </ul>
Prestatori de servicii medicale privați	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Instituții medicale private</li> </ul>

### Obiectivele screening-ului sistematic pentru tuberculoză

*Principalul obiectiv* al screening-ului sistematic al tuberculozei este nu doar de a identifica un număr maxim de cazuri, dar și de a depista această patologie la o etapă precoce cu scopul de a reduce morbiditatea și mortalitatea, dar și costurile, și povara materială a persoanelor care suferă de tuberculoză. Prin urmare, este imperioasă asigurarea unor condiții pentru un acces echitabil la servicii de diagnostic și tratament, fapt ce va da prioritate celor mai greu accesibile grupuri de populații în cadrul screening-ului.

*Al doilea obiectiv important* este de a identifica, prin excluderea bolii în forma activă, persoanele din populația generală care întrunesc criteriile pentru *tratamentul preventiv al tuberculozei*, în special persoanele care trăiesc cu HIV (PTH) și persoanele care au fost în contact intradomiciliar cu persoanele cu TB.

Adițional, screening-ul sistematic poate contribui la identificarea persoanelor expuse celui mai mare risc de a dezvolta boala. De aceea, un al doilea screening ar putea fi necesar (de exemplu, pentru persoanele cu patologii depistate prin radiografia cutiei toracice).

Îmbinarea screening-ului pentru depistarea TB cu screening-ul pentru identificarea factorilor de risc pentru TB (ca de ex., infecția HIV, diabetul zaharat, boala pulmonară obstructivă cronică, indicele de masă corporală scăzut sau fumatul activ) poate contribui, de asemenea, la cartografierea factorilor de risc individuali sau comunitari și a factorilor socio-economici determinanți care trebuie luați în calcul în vederea sporirii eficienței tratamentului preventiv al bolii. Acest lucru

poate reprezenta un obiectiv aparte în situațiile în care nu există informații depline cu privire la prevalența și distribuția factorilor de risc pentru tuberculoză.

### **Instrumente pentru efectuarea screening-ului sistematic pentru tuberculoză**

Instrumentele pentru screening-ul tuberculozei au scopul de a face distincția dintre persoanele cu o probabilitate mai mare de a se îmbolnăvi de tuberculoză și cele cu o probabilitate mai mică și care, ipotetic, ar putea fi considerate libere de tuberculoză. Aceste instrumente nu servesc la stabilirea unui diagnostic definitiv. În majoritatea cazurilor, utilizarea lor nu trebuie să fie complicată, iar rezultatele obținute cu ajutorul lor trebuie diseminate imediat, pentru a rămâne la curent în contextul screening-ului. Testele de screening vor fi urmate de investigațiile de diagnostic oferite în cadrul unei evaluări clinice cuprinzătoare în vederea confirmării sau excluderii TB la persoanele cu rezultate pozitive la screening.

- În rândul persoanelor cu vârsta de 15 ani și peste din grupurile de populații pentru care se recomandă screening-ul pentru depistarea TB, screening-ul poate fi făcut folosind metoda depistării simptomelor, radiografia cutiei toracice sau testele moleculare rapide de diagnostic recomandate de OMS, separat sau în combinație cu alte teste.
- În raport cu persoanele cu vârsta de 15 ani și peste din grupurile de populații pentru care se recomandă screening-ul pentru depistarea TB, se poate folosi CAD în locul unui specialist, care va interpreta radiografiile toracice digitalizate cu scopul de a depista cazurile de TB și de a tria pacienții.

#### *Persoanele care trăiesc cu HIV*

O componentă-cheie a cascadei de servicii de tratament și îngrijire în caz de infecție cu HIV este screening-ul celor patru simptome recomandat de OMS în vederea depistării la adulții și adolescenții care trăiesc cu HIV a unor simptome curente precum *tusea, febra, pierderea ponderală* sau *transpirațiile nocturne* (W4SS). Screening-ul simptomatic se va face de fiecare dată când persoanele care trăiesc cu HIV se adresează la un lucrător medical sau social. Adicional, sunt prevăzute teste pentru determinarea proteinei C-reactive (CRP), efectuarea radiografiei cutiei toracice și mWRD (test genetic molecular rapid recomandat de OMS) – ca teste separate, dar și în combinație cu W4SS.

- În rândul adulților și adolescenților care trăiesc cu HIV, screening-ul sistematic pentru depistarea tuberculozei se va realiza în baza screening-ului recomandat de OMS pentru a determina prezența celor patru simptome, iar dacă o persoană acuză oricare dintre simptomele curente precum tusea, febra, pierderea ponderală sau transpirațiile nocturne, aceasta ar putea avea tuberculoză și prin urmare, trebuie examinată pentru tuberculoză, dar și alte boli.
- În cazul adulților și adolescenților care trăiesc cu HIV, nivelul proteinei C reactive cu pragul limită  $>5$  mg/l poate servi drept test de screening pentru tuberculoză.
- În ceea ce privește adulții și adolescenții care trăiesc cu HIV, radiografia cutiei toracice poate servi ca test de screening pentru tuberculoză.

Persoanele care trăiesc cu HIV și au un test de screening pozitiv sau anormal trebuie să fie evaluate în continuare cu ajutorul testelor moleculare genetice rapide recomandate de OMS pentru a confirma sau infirma prezența TB (mWRD). Atunci când TB a fost exclusă, fie printr-un test de screening de rutină, fie ca urmare a stabilirii unui diagnostic negativ, persoanele care trăiesc cu HIV sunt evaluate din punctul de vedere al includerii în TPT ca parte a pachetului garantat de asistență medicală pentru persoanele care trăiesc cu HIV.

Contactații din grupul PTH merită o atenție deosebită în cadrul investigațiilor contactaților, ținând cont de prevalența extrem de ridicată a TB în rândul acestora. PTH contactați sunt, de asemenea, expuse unui risc sporit de evoluție rapidă a bolii în urma infectării, dar și de deces. Prin urmare, în regiunile cu prevalență ridicată a HIV sau dacă pacientul primar este o persoană care trăiește cu HIV, sau ambele cazuri sunt valabile, se va oferi consiliere și testare HIV tuturor membrilor familiei și contactaților apropiați. Persoanele care trăiesc cu HIV și care constituie contactați intradomiciliari sau apropiați ai persoanei bolnave cu TB, precum și cele cărora nu li s-a depistat TB în urma unui examen clinic corespunzător, trebuie să fie examinate în vederea includerii în TPT.

### *Copii și adolescenți*

Copiilor și adolescenților li se acordă un rol special în procesul de screening al contactaților și în contextul unei prevalențe înalte a TB în grupurile de cea mai mică vârstă, un rol important atribuindu-se metodelor de diagnostic rapid și tratamentului din cauza riscului de evoluție rapidă a bolii la copiii sub vârsta de 5 ani și a caracterului oportun al inițierii unui tratament preventiv în momentul excluderii TB.

- În rândul copiilor cu vârsta sub 15 ani care au fost expuși la tuberculoză în condiții intradomiciliare, se va efectua un screening sistematic pentru depistarea TB și anume, un screening pentru depistarea oricăror dintre următoarele simptome: tuse, febră și creșterea insuficientă; sau un screening în baza datelor radiografiilor cutiei toracice; sau aceste opțiuni vor fi combinate.
- În rândul copiilor cu vârsta mai mică de 10 ani care trăiesc cu HIV, se va face un screening sistematic pentru depistarea tuberculozei prin identificarea oricăruia dintre următoarele simptome: tuse, febră, creșterea insuficientă în greutate sau prezența, în anamneză, a unui contact intradomiciliar cu un pacient cu tuberculoză.

### **Consolidarea mecanismului de examinare a contactaților**

Persoanele care s-au aflat în contact intradomiciliar sau apropiat cu persoane cu tuberculoză confirmată prezintă un risc major de infectare cu tuberculoză și de dezvoltare a bolii.

Examinarea contactaților reprezintă un prim pas important atât pentru depistarea activă a cazurilor, cât și pentru indicarea TPT. Aceasta constituie un proces sistematic de identificare a persoanelor cu TB și ITB nediate anterior din rândul contactaților unui pacient contagios și/sau ca urmare a expunerii lor la condiții de mediu comparabile în care s-au infectat. Procesul dat constă în identificarea cazurilor, examinarea clinică și/sau testare și oferirea accesului la un tratament antituberculos (pentru cei cu TB confirmată) sau TPT (pentru cei la care s-a exclus TB). Acesta trebuie să fie o componentă standard esențială a eforturilor naționale de răspuns la tuberculoză. Mai mult ca atât, depistarea contactaților este asociată cu bunele practici de sănătate publică și ocupă un loc esențial în activitatea de depistare a unei serii de boli infecțioase (inclusiv COVID-19) și, prin urmare, ar trebui să fie consolidată în continuare ca parte integrantă a potențialului sistemului de sănătate. Contactații cu vârste mai mari de cinci ani trebuie, de asemenea, să fie incluși în programe locale ca parte a mecanismului de depistare a contactaților. Figura 5 oferă o listă preliminară a elementelor care trebuie acoperite și o listă preliminară a elementelor care trebuie luate în considerare la determinarea costurilor unitare în scopul bugetării și planificării măsurilor pentru consolidarea mecanismului de examinare a contactaților.

## **Figura 5. Elemente de calcul preliminar al costurilor legate de necesitatea de a consolida mecanismul de examinare a contactilor**

### **Implementarea procesului de monitorizare a contactilor**

- 1) În cazul în care se constată că o persoană diagnosticată cu TB (pacient index) are următoarele caracteristici, întotdeauna urmează o examinare în masă a contactilor:
  - a) tuberculoza pulmonară confirmată bacteriologic;
  - b) tuberculoza rezistentă la medicamente, confirmată sau prezumtivă;
  - c) co-infecția cu HIV;
  - d) copii cu vârsta sub 5 ani.
- 2) Discuția cu pacientul index trebuie să fie obligatorie și să aibă loc cât mai curând posibil după stabilirea diagnosticului, de preferință, **în decurs de o săptămână**, pentru a afla detalii legate de contactii intradomiciliari și apropiați. Lucrătorii medicali trebuie să explice pacientului clar și pe înțeles urgența identificării contactilor, reieșind din riscul crescut de dezvoltare a bolii ca urmare a unei expuneri recente la un agent patogen. Pentru a clarifica detaliile privitoare la alți contacti sau pentru a colecta informațiile lipsă, poate fi organizată o a doua întrevedere.
- 3) Ideal ar fi ca discuția să aibă loc cu o persoană care vorbește aceeași limbă ca și pacientul index și care e conștientă de particularitățile socio-culturale ale acestuia.
- 4) Educația pacientului index și a membrilor familiei cu privire la beneficiile administrării TPT și la riscurile nerespectării recomandării date constituie un element esențial al procesului de examinare a contactilor. Scopul final este de a facilita luarea unei decizii informate în privința continuării de către persoane a întregii cure de TPT.
- 5) De asemenea, consultarea pacienților index TB trebuie să îi ajute să conștientizeze importanța identificării tuturor contactilor relevanți. În acest caz, se va oferi tratament de prevenire unui număr cât mai mare de persoane care au ajuns în grupul de risc.
- 6) În procesul de implementare a modelului corespunzător în comunitate, se recomandă obținerea acordului pacientului index pentru vizite la domiciliu. Înainte de inițierea TPT, pe lângă consultarea pacientului index, se vor consulta și contactii.

- 7) Se recomandă ca persoana responsabilă de examinarea contactilor să viziteze locul de trai și locul de muncă al pacientului index, să discute și să sublinieze importanța identificării și examinării contactilor, să efectueze un screening pentru identificarea simptomelor tuberculozei, să documenteze și să colecteze informații exacte despre intensitatea și durata expunerii la sursa de infecție și să se asigure că toți contactii relevanți sunt referiți spre investigații suplimentare și s-a luat decizia în privința administrării TPT (Caseta 1).

1. Se vor studia informațiile disponibile despre pacientul index.
  2. Se va efectua o evaluare a duratei contactului și a gradului de contagiozitate a pacientului index în vederea identificării contactilor.
  3. Se va consulta pacientul index și se va specifica numărul de contacti intradomiciliari și apropiați.
  4. Se va elabora un plan de screening al contactilor împreună cu pacientul index/îngrijitorul acestuia.
  5. Se va lua în calcul aspectul legat de examinarea altor contacti (de exemplu, din rândul colegilor de serviciu).
  6. Se vor efectua vizite la domiciliu sau se vor invita contactii la instituția medicală pentru examinare.
  7. Se va realiza examenul clinic, iar în cazul în care vor fi indicații clinice, persoana va fi referită spre testare.
  8. Se va asigura tratamentul pentru tuberculoză sau se va prescrie TPT, conform indicațiilor stabilite.
  9. Se va analiza exhaustivitatea examinării contactilor.
  10. Se va asigura evidența și raportarea periodică.
- Acești pași nu sunt întreprinși întotdeauna în ordinea în care au fost descriși.

### **Caseta 1. 10 pași esențiali în procesul de examinare a contactilor.**

- 8) Adicional, vizitele la domiciliu permit identificarea nevoilor de sprijin social, a problemelor de nutriție și a instruirii în privința măsurilor de control al infecției. În urma unei astfel de vizite, asistentul medical sau asistentul social poate referi pacientul index (dar și contactii) către programele de suport social de care aceste persoane au nevoie.
- 9) În timpul vizitei la domiciliu, se va evalua locuința și se va consulta familia în privința simptomelor TB. Dacă este necesar, se va acorda asistență medicală imediată și se va emite un bilet de trimitere către specialiști, în special în cazul în care în focarele de infecție TB sunt identificați copii și PTH la care evoluția bolii e rapidă. Consultarea și testarea la HIV trebuie să fie parte integrantă a acestui proces, inclusiv în raport cu rude, copii sau orice adult care trăiește cu HIV.
- 10) În cazul în care vizita la domiciliu sau la locul de muncă nu este posibilă, întrevăderea cu pacientul index poate avea loc la o instituție medico-sanitară, inclusiv cu întocmirea unei liste a contactilor. Adresa deplină și modalitatea de interacțiune pe viitor trebuie să fie convenite cu pacientul index (de exemplu, numere de telefon, adresă de e-mail, informații despre intermediar sau centrul de tratament). Persoanele responsabile sau prestatorii de servicii de asistență medicală trebuie să monitorizeze sistematic pacientul index și să contacteze centrul de tratament, dar și să mobilizeze toți contactii relevanți care sunt înregistrați la instituția medico-sanitară, scopul fiind nu doar screening-ul simptomelor, examinări la TB și infecția TB, în baza indicațiilor, ci și examinarea pentru a identifica dacă există indicații pentru prescrierea TPT.
- 11) Deși în procesul de depistare a contactilor se pune accent pe membrii familiei, trebuie de ținut cont și de contactii de la locul de muncă, instituții rezidențiale, școli de tip internat, centre de

îngrijire pe termen lung, centre de detenție, instituții corecționale și departamentele de urgență, în special atunci când expunerea la agentul patogen a fost îndelungată, iar pacientul index, cel mai probabil, este foarte contagios (din cauza tusei persistente, a prezenței BAAR viabile cu o microscopie pozitivă a frotiului de spută și/sau a multiplelor caverne, potrivit examenului radiologic al cutiei toracice).

- 12) Păstrarea confidențialității în timpul investigației contactilor poate fi dificilă din cauza legăturilor sociale dintre pacienții index și contactii lor. Toate persoanele trebuie tratate cu respect, iar confidențialitatea trebuie respectată. Se vor respecta prevederile din legislația națională privind protecția datelor cu caracter personal, păstrarea confidențialității și a acordului exprimat (pentru mai multe informații, a se vedea secțiunea „Aspecte etice”).
- 13) Chiar dacă pacientul index nu dorește să dezvăluie informații legate de contactii intradomiciliari sau sociali, activitățile de consiliere oricum trebuie continuate cu perseverență pentru a câștiga încrederea pacientului. Nu este cazul de a pune presiune asupra pacientului index sau de a-l condiționa de primirea tratamentului sau a serviciilor TB în schimbul cooperării în scopul identificării contactilor.

**Aspect-cheie:** e interzis de a impune pacienții index cu TB să divulge informații despre contacti sau să fie implicați în screening-ul în volum deplin al contactilor. Este necesar să acționăm cu diligență potrivită pentru a asigura dreptul pacientului index la viață privată, pentru a respecta drepturile acestuia și pentru a evita stigmatizarea. Prin urmare, se va da prioritate instruirii continue a pacientului și nu se va utiliza forța și constrângerea.

- 14) Toate discuțiile vor fi documentate.
- 15) Se vor face investigații în privința contactilor și în cazul persoanelor decedate din cauza tuberculozei, astfel, obținându-se informații de la membrii familiei și de la instituțiile medico-sanitare corespunzătoare.



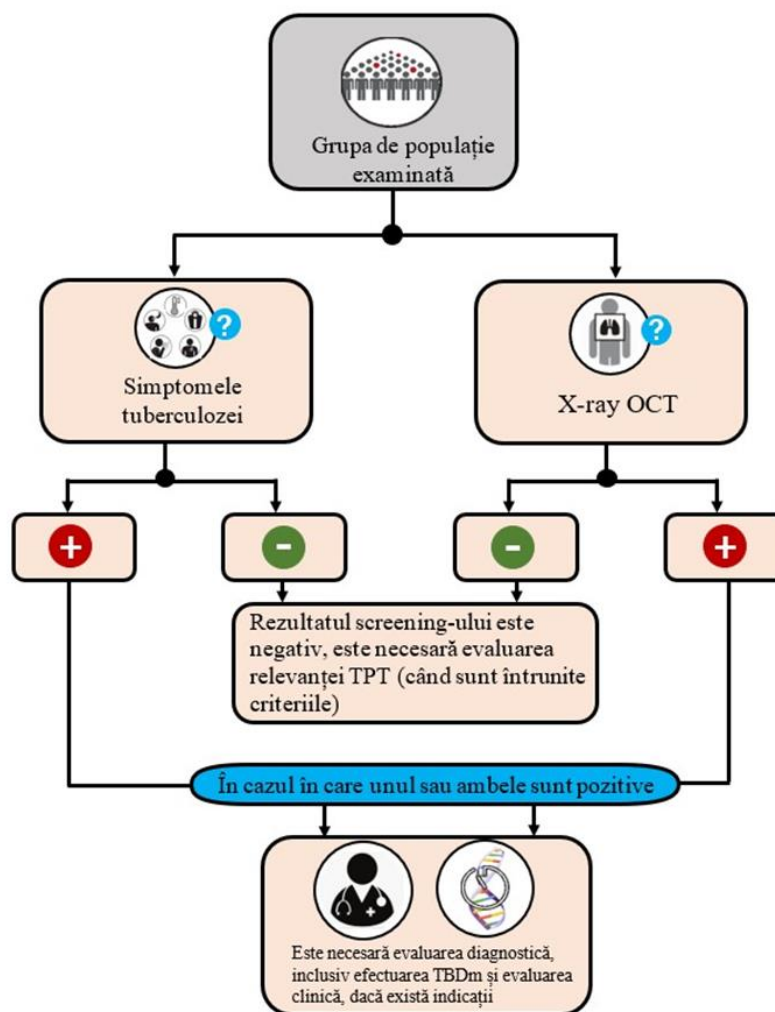
## Algoritmii recomandați

OMS a propus unele recomandări în baza cărora au fost determinați trei algoritmi de screening care vor fi aplicați în Republica Moldova:

- A. Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor și realizarea radiografiei cutiei toracice (de bază).
- B. Depistarea etapizată a cazurilor cu rezultat pozitiv pe baza oricăruia dintre simptomele TB și a rezultatelor radiografiei cutiei toracice (suplimentar).
- C. Screening-ul etapizat al cazurilor cu rezultat pozitiv la tuse (durată >2 săptămâni) și rezultatul radiografiei cutiei toracice (pentru screening la nivel de populație generală aflată în regiunile unde există o probabilitate mare de răspândire a TB, precum și în caz de adresare pasivă) (pentru populația generală).

### A. Algoritmul de screening paralel care implică identificarea simptomelor și realizarea radiografiei cutiei toracice (algoritm de screening de bază)

Pentru toate categoriile de persoane cu risc sporit de tuberculoză, screening-ul este realizat în baza unui algoritm comun, care include atât depistarea oricăruia dintre simptomele caracteristice tuberculozei, cât și radiografia organelor cutiei toracice.



Mai mult ca atât, în timpul screening-ului, se vor lua în considerare o serie de caracteristici specifice fiecăreia dintre aceste grupuri de populații: PTH, persoanele aflate în locurile privative de libertate și contactii pacientului cu TB.

### **Grupuri de populație pentru care se aplică algoritmul de screening de bază:**

- persoanele care trăiesc cu HIV (PTH),
- persoanele aflate în locuri de detenție,
- contactii persoanelor cu tuberculoză,
- alte categorii de populații cu factori de risc epidemiologic, biologic și structural, cu excepția persoanelor care se confruntă cu consecințele consumului de alcool și fumătorii activi (Tabelul 2).

### **Persoanele care trăiesc cu HIV**

În ultimul deceniu OMS a colectat și analizat date care relevă faptul că:

- în rândul PTH cu vârsta de peste 10 ani, absența unor simptome curente precum tusea, febra, scăderea ponderală sau transpirațiile nocturne se caracterizează printr-o sensibilitate de 79% și o valoare predictivă a unui rezultat negativ de 97%.
- în rândul bebelușilor și a copiilor care trăiesc cu HIV, absența unei creșteri insuficiente în greutate, febrei sau simptomelor curente de tuse sau absența informațiilor în privința existenței contactului cu un pacient cu tuberculoză, se caracterizează printr-o sensibilitate de 90% și o valoare predictivă a rezultatului negativ de 99%.
- în rândul contactilor intradomiciliari HIV-negativi cu vârsta de cinci ani sau mai mult și altor grupuri cu risc clinic, absența tusei de orice durată, hemoptiziei, febrei, transpirațiilor nocturne, pierderii în greutate, durerii toracice, dificultăților de respirație sau a oboselii se caracterizează printr-o sensibilitate de 73% și o valoare predictivă a unui rezultat negativ de 99%.

Persoanele care trăiesc cu HIV trebuie să fie obiectul screening-ului pentru depistarea TB, în dependență de vârsta lor și de informația din anamneză cu privire la infecția cu HIV.

Reieșind din capacitatea serviciului de radiologie la nivel local, adulții și adolescenții nou diagnosticați cu HIV (dar care nu sunt incluși pe lista beneficiarilor de TARV) trebuie să fie obiectul unui screening pentru depistarea tuberculozei conform algoritmului recomandat de OMS, în vederea depistării celor patru simptome (W4SS) și, în paralel, să facă radiografia cutiei toracice și să efectueze testul CRP.

Un rezultat pozitiv sau anormal la oricare dintre testele de screening reprezintă un motiv de a referi persoana către o examinare diagnostică. Se permite utilizarea metodelor de citire a „oricărui anomalii” sau a „semnelor sugestive pentru tuberculoză”, în funcție de context, de experiența practică a radiologului și de resursele disponibile. În comparație cu W4SS, strategia de screening combinat prin W4SS și radiografia cutiei toracice permite obținerea unei creșteri considerabile a sensibilității testului, în special în timpul screening-ului persoanelor care trăiesc cu HIV din ambulator, care sunt incluși pe lista celor care primesc TARV, chiar dacă specificitatea este redusă.

Totuși, specificitatea unui astfel de algoritm de screening va fi foarte redusă în anumite subpopulații, în special la pacienții cu HIV aflate la tratament în staționar și la persoanele cu infecția HIV avansată. Pentru acest grup, se va propune testul AIE pentru LAM în urină (vedeți în continuare).

De asemenea, pe lângă W4SS, se poate efectua un screening prin determinarea proteinei C reactive (CRP), utilizând un test rapid chiar la patul bolnavului. CRP este un indicator al inflamației sistemice, care poate fi cuantificat prin teste de sânge (pragul limită recomandat >5 mg/l). CRP se determină prin prelevarea de sânge capilar din deget – un procedeu simplu și ieftin ce poate fi făcut

la nivel de asistență medicală primară. Durata ciclului de la analiza sângelui până la determinarea valorilor CRP cu utilizarea kiturilor de testare este de 3-5 minute, ceea ce permite luarea unor decizii rapide în privința referirii pacienților către o examinare de diagnostic pentru tuberculoză sau pentru indicarea TPT.

**Tabelul 4. Eficacitatea algoritmului în procesul de screening a 1 000 de PTH care primesc tratament în condiții de ambulator, dar care nu se află pe lista pacienților cu TARV, prevalența tuberculozei fiind de 5%.**

Adevărat pozitiv	Fals pozitiv	Fals negativ	Adevărat negativ	% din totalul cazurilor depistate în populație	Valoarea predictivă a unui rezultat pozitiv	Valoarea predictivă a unui rezultat negativ
<b>W4SS în paralel cu RCT</b>						
35	15	15	935	71%	70%	98%
<b>W4SS în paralel cu CRP</b>						
36	16	14	945	72%	70%	99%

Dacă o persoană care trăiește cu HIV beneficiază de terapie antiretrovirală (TARV), atunci screening-ul prin radiografia digitală a cutiei toracice trebuie să fie propus de două ori pe an.

Screening-ul recomandat de OMS pentru depistarea celor patru simptome trebuie efectuat la fiecare vizită la o instituție medico-sanitară sau la fiecare interacțiune cu un lucrător medical.

În ceea ce privește persoanele care trăiesc cu HIV, care urmează tratament în condiții de staționar și sunt cu simptome de TB sau grav bolnave sau în cazul persoanelor cu numărul de CD4 mai mic de 200/mm<sup>3</sup>, testul AIE pentru LAM în urină (LF-LAM) poate fi utilizat în calitate de test rapid pentru a confirma tuberculoza chiar la patul bolnavului. Însă, în cazul unui test LF-LAM pozitiv, sunt necesare și alte teste bacteriologice pentru a diagnostica caracteristicile rezistenței și pentru a prescrie un regim de tratament potrivit.

Privitor la grupul de copii (mai mici de 10 ani) care trăiesc cu HIV, se va utiliza screening-ul pentru depistarea oricărui simptom al tuberculozei.

În raport cu copiii care trăiesc cu HIV se va efectua screening-ul sistematic pentru depistarea tuberculozei prin metoda testului de screening cu scopul de a depista simptomele relevante, inclusiv a oricăror dintre manifestările curente, așa precum tusea, febra, lipsa creșterii în greutate sau existența unui contact apropiat cu persoane diagnosticate cu tuberculoză activă.

Periodicitate: la fiecare vizită la o instituție medico-sanitară sau instituție care eliberează TARV, sau în timpul vizitei la un asistent medical/social.

### **Persoanele aflate în locuri privative de libertate <sup>8</sup>**

Locurile privative de libertate cu capacitate mare pot avea echipament radiologic staționar sau aparate radiologice mobile în vederea examinării în masă a persoanelor deținute.

În instituțiile cu capacitate mică și durată de deținere până la 72 de ore (cum ar fi izolatoarele de detenție preventivă a poliției), unde nu există posibilitatea de a efectua o radiografie cutiei toracice la fața locului, la etapa care precedă accesarea serviciilor de examen radiologic, se permite efectuarea screening-ului în baza simptomelor.

Periodicitate: toate persoanele admise în locurile privative de libertate trebuie să fie incluse într-un screening inițial în conformitate cu algoritmul menționat anterior; screening-ul repetat cu utilizarea radiografiei cutiei toracice trebuie efectuat fiecare șase luni de detenție.

<sup>8</sup> A se vedea mai sus definiția conceptului de *locuri privative de libertate*.

În plus, se va efectua un screening al simptomelor la fiecare vizită la o instituție medicală sau adresare la un lucrător medical.

### **Contactii (cu excepția PTH)**

În raport cu contactii intradomiciliari și apropiați ai persoanelor cu TB, se dă prioritate unui algoritm cu sensibilitate înaltă, cu precădere, celui la începutul căruia, după caz, se face o radiografie a cutiei toracice, datorită sensibilității și specificității ridicate a acestei metode de investigație.

Din punct de vedere teoretic, screening-ul contactilor trebuie să înceapă cu familia pacientului pentru a cuprinde pe deplin acest grup de risc. Prin urmare, pentru punerea în aplicare a algoritmilor bazați pe metoda radiografiei cutiei toracice, este necesar de a aloca transport pentru a aduce persoana la cea mai apropiată instituție medico-sanitară sau de a avea un aparat de radiologie mobil (portabil).

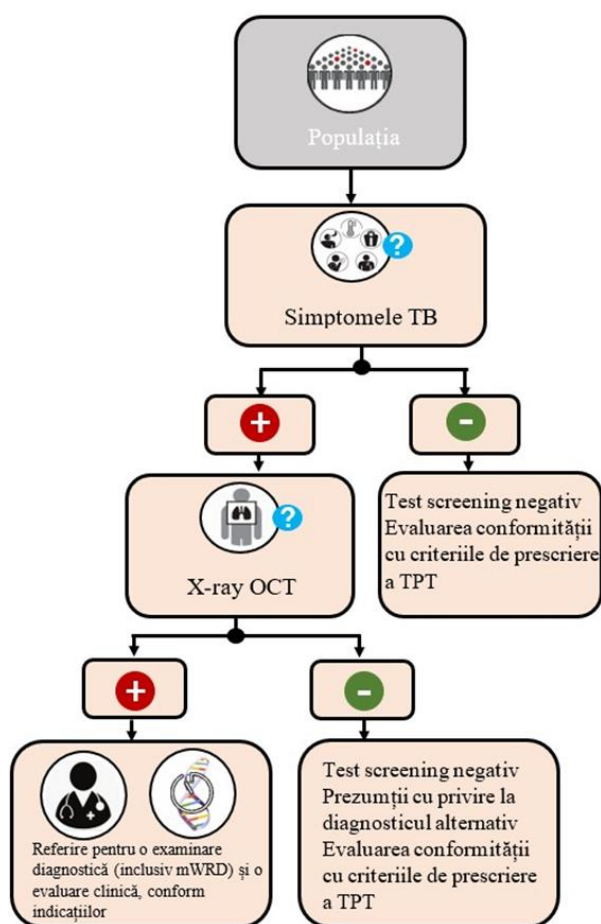
Costurile unui astfel de screening se vor face resimțite, însă, acest grup este expus unui risc sporit de a se îmbolnăvi de TB și, de regulă, din punct de vedere numeric, este mai mic decât alte grupuri.

Periodicitate: conform PCN.

## B. Depistarea etapizată a cazurilor cu rezultat pozitiv pe baza oricăruia dintre simptomele TB și a rezultatelor radiografiei cutiei toracice (algoritm de screening suplimentar)

Această abordare față de screening sporește probabilitatea depistării pre-testare a TB în rândul populației incluse în screening, anterior referirii la un examen de diagnosticare sporind, astfel, eficiența programului de screening și reducând riscul de a avea un diagnostic fals pozitiv. Totuși, această metodă nu este suficient de sensibilă și poate fi propusă următoarelor grupuri de risc:

- persoanelor care fac abuz de alcool
- fumătorilor activi



**Tabel 5. Eficacitatea algoritmului în depistarea țintită a 100 000 de cazuri cu rezultat pozitiv la test (oricare dintre simptomele TB + radiografia cutiei toracice), prevalența TB fiind de 0,5% (500 de cazuri de TB depistate la nivel de populație).**

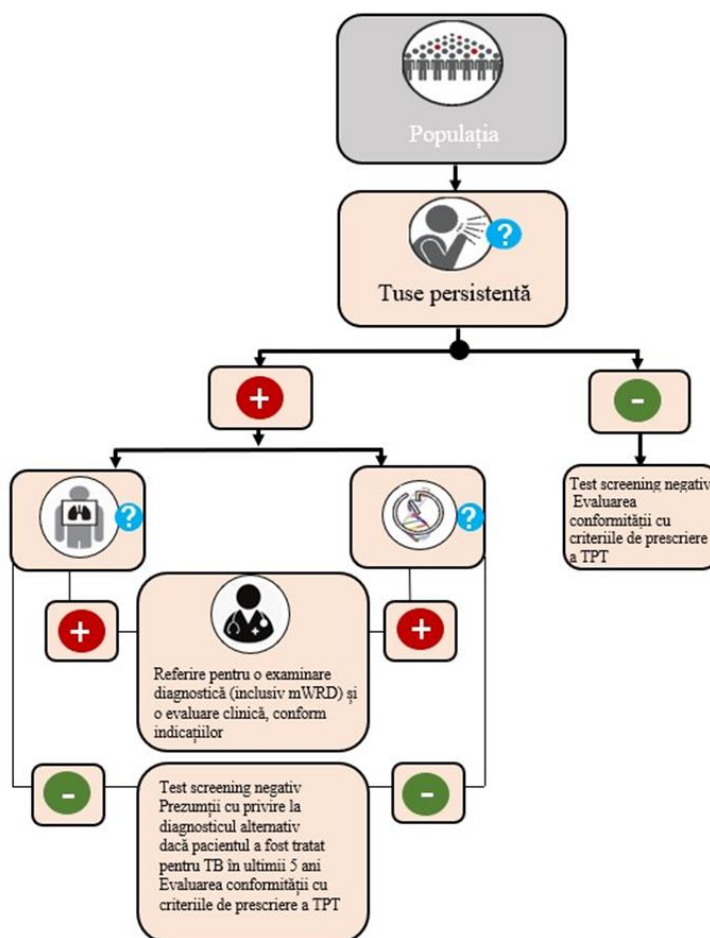
Adevărat pozitiv	Fals pozitiv	Fals negativ	Adevărat negativ	% din totalul cazurilor depistate în populație	Valoarea predictivă a unui rezultat pozitiv	Valoarea predictivă a unui rezultat negativ
286	392	214	99 108	57%	42,2%	9,8%

Periodicitate: o dată pe an și la fiecare vizită la o instituție medico-sanitară sau la fiecare adresare la un asistent medical sau social.

**C. Screening-ul etapizat al cazurilor cu rezultat pozitiv la tuse (durată >2 săptămâni) și rezultatul radiografiei cutiei toracice (pentru screening la nivel de populație generală aflată în regiunile unde există o probabilitate mare de răspândire a TB, precum și în caz de adresare pasivă)**

Includerea radiografiei cutiei toracice în calitate de al doilea test de screening poate fi o opțiune pertinentă, deoarece acesta prezintă un instrument de screening util pentru depistarea tuberculozei pulmonare grație preciziei sale înalte în depistarea tuberculozei, în special înainte de apariția simptomelor acesteia.

Totuși, pot apărea întârzieri din cauza faptului că testele nu sunt efectuate simultan și se caracterizează printr-o sensibilitate mai mică. În pofida acestui fapt, un astfel de screening contribuie la eliminarea anxietății inutile și la evitarea prescrierii unui tratament greșit din cauza diagnosticului fals-positiv și a consecințelor negative ale unui diagnostic omis sau inoportun. Prin urmare, din punct de vedere moral și etic, acest lucru nu trebuie ignorat.



**Tabel 6. Eficacitatea algoritmului în depistarea țintită a 100 000 de cazuri cu rezultat pozitiv la test (tuse persistentă + radiografia cutiei toracice), prevalența TB fiind de 0,5% (500 de cazuri de TB depistate la nivel de populație).**

Adevărat pozitiv	Fals pozitiv	Fals negativ	Adevărat negativ	% din totalul cazurilor depistate în populație	Valoarea predictivă a unui rezultat pozitiv	Valoarea predictivă a unui rezultat negativ
170	62	330	99 438	34%	73,4%	99,7%

Periodicitate: o dată pe an și la fiecare vizită la o instituție medico-sanitară sau la fiecare adresare la un asistent medical sau social.

#### IV. EXAMINAREA PENTRU INFECȚIA TUBERCULOASĂ ȘI TRATAMENTUL PREVENTIV TB

*Tratamentul preventiv al tuberculozei* reprezintă principala intervenție de sănătate publică disponibilă pentru a reduce riscul de progresie a infecției tuberculoase și de evoluție a acesteia spre tuberculoza activă. Alte intervenții pot include imunizarea copiilor prin administrarea unui vaccin compus din tulpina de tip *M. bovis* Bacillus Calmette-Guérin (BCG), care oferă protecție imunitară, mai ales împotriva formelor severe de tuberculoză la copii.<sup>9</sup>

În Republica Moldova se recomandă examinarea în masă pentru ITB și prescrierea TPT la următoarele grupuri de populație (justificarea acestei alegeri este prezentată la *Secțiunea II*):

##### I. Persoanele expuse unui risc sporit de trecere a ITB în forma activă a bolii

- **Persoanele care trăiesc cu HIV**
  - i. Adulții și adolescenții care trăiesc cu HIV și care, puțin probabil, să aibă tuberculoză activă, trebuie să administreze TPT ca parte integrantă a unui pachet cuprinzător de asistență medicală pentru PTH. De remarcat că cei care administrează terapie antiretrovirală, femeile însărcinate și cei care au fost tratați anterior pentru TB, indiferent de gradul de imunosupresie sunt obiectul tratamentului dat, chiar și atunci când nu există posibilitatea ca persoana să fie testată pentru ITB (*recomandare puternică, grad înalt de certitudine a eficienței estimate*).
  - ii. Bebelușii cu HIV, cu vârsta <12 luni și care au fost în contact cu persoane cu TB, la care probabilitatea de a avea TB activă pe baza rezultatelor examenului clinic este mică, trebuie să fie incluși în TPT (*recomandare puternică, grad mediu de certitudine a eficienței estimate*).
  - iii. Copiii cu HIV, cu vârsta ≥12 luni, la care probabilitatea de a avea TB activă pe baza rezultatelor unui examen clinic este mică, trebuie să primească TPT ca parte integrantă a unui pachet comprehensiv de servicii medicale de prevenire a infecției și îngrijire a persoanelor care trăiesc cu HIV, dacă trăiesc în regiuni cu rate înalte de transmitere a TB, indiferent de contactul cu persoanele cu TB (*recomandare puternică, grad redus de certitudine a eficienței estimate*).
  - iv. Toți copiii cu HIV, care au fost tratați cu succes pentru tuberculoză, pot beneficia de TPT (*recomandare condiționată, grad redus de certitudine a eficienței estimate*).
- Pacienți cu **silicoză**, pacienți care încep sau se pregătesc să înceapă un tratament cu inhibitori ai **factorului de necroză tumorală (TNF)**, pacienți care fac **hemodializă** și pacienții care se pregătesc pentru **transplantul de organe** sau **transplantul de măduvă osoasă** (*recomandare puternică, certitudine a eficienței estimate: de la redus la foarte joasă*).

##### II. Persoane cu o probabilitate crescută de expunere la agenții patogeni ai tuberculozei

- Persoane care au fost în contact cu un membru al familiei cu tuberculoza confirmată bacteriologic:
  - i. Copiii cu vârsta sub cinci ani, la care nu se constată prezența tuberculozei active pe baza rezultatelor examenului clinic, trebuie să fie incluși în TPT (*recomandare puternică, grad înalt de certitudine a eficienței estimate*).
  - ii. Copiii în vârstă de cinci ani și peste, adolescenții și adulții la care nu se constată că au TB activă pe baza rezultatelor examenului clinic pot fi incluși în TPT (*recomandare condiționată, grad redus de certitudine a eficienței estimate*).
  - iii. Persoanele care trăiesc sau lucrează în instituții sau în spații aglomerate (de exemplu, deținuții), lucrătorii medicali, migranții nou sosiți din țări cu o povară

<sup>9</sup> Raportul global cu privire la tuberculoză 2020. Geneva: Organizația Mondială a Sănătății; 2020. Licență: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

mare a tuberculozei, persoanele fără un loc de trai permanent, dar și persoanele care consumă droguri pot fi incluși în TPT (*recomandare condiționată, certitudine a eficienței estimate: de la redus la foarte joasă*).

Deși nu se recomandă testarea sistematică și tratamentul preventiv TB pentru persoanele cu diabet zaharat, cu istoric de abuz de alcool, consumatorii de tutun și persoanele subponderale, totuși, grupurile enumerate ar putea fi candidați pentru TPT, în dependență de caz, cu scopul de a reduce riscul de TB, în special dacă există o probabilitate mai mare de apariție a rezultatelor nefavorabile în cazul în care boala progresează sau dacă persoana este expusă unei multitudini de factori de risc TB.

#### **IV a. Excluderea formei active de tuberculoză**

Oferirea posibilității de a urma TPT oricăror dintre persoanele bolnave de TB nu le va vindeca de această boală, ci, dimpotrivă, ar putea duce la apariția rezistenței la medicamente. Prin urmare, unul dintre pașii esențiali în procesul de prescriere a TPT este excluderea diagnosticului de boală TB înainte de inițierea TPT.

Acest proces are multe lucruri în comun cu screening-ul pentru depistarea tuberculozei; cu alte cuvinte, implică grupuri de risc similare, același set de teste și aceleași principii de monitorizare ( **Tabelul 2**). Punctul de plecare în procesul de luare a deciziei e centrat pe determinarea statutului HIV, specificarea anamnezei contactilor intradomiciliari și apropiați, stabilirea altor factori de risc, identificarea semnelor și simptomelor reieșind din vârsta persoanei și a prezenței anomaliilor pe radiografiile toracice.

#### **Excluderea diagnosticului de tuberculoză pe baza semnelor și simptomelor și a testului proteinei C reactive.**

Practica utilizării unui set standard de semne și simptome în screening-ul tuberculozei aduce cu sine o serie de avantaje. În primul rând, în multe cazuri, aceasta prezintă o sensibilitate ridicată și o valoare predictivă ridicată a unui rezultat negativ, permițând excluderea cu încredere a tuberculozei în absența manifestărilor clinice ale bolii. În al doilea rând, aceasta este o intervenție directă, realizabilă la orice întrevvedere cu pacientul, care poate fi repetată ori de câte ori este necesar, fără utilizarea unor echipamente speciale.

Pentru a exclude TB în grupul PTH în prezența unui screening pozitiv la patru simptome, se recomandă un test CRP cu un prag limită de  $>5$  mg/l, în special în cazul persoanelor care nu administrează TARV. Testul CRP poate juca un rol important în excluderea TB înainte de inițierea TPT, ceea ce e primordial în acest grup, fiind necesar un test cu o valoare predictivă negativă cât mai mare. Un test CRP cu un prag limită de  $>5$  mg/l are o valoare predictivă negativă (99,8%) atunci când este utilizat la pacienții din ambulator, care nu beneficiază de tratament antiretroviral, într-un mediu cu o prevalență a tuberculozei de 1%.

Pentru un grad de precizie mai mare, se pot face investigații suplimentare, așa precum radiografia cutiei toracice în combinație cu screening-ul pentru depistarea simptomelor relevante.

#### **Rolul radiografiei cutiei toracice**

- Absența oricărui simptom al TB, precum și absența anomaliilor pe radiografiile cutiei toracice, pot servi drept temei pentru excluderea TB active la contactii intradomiciliari HIV-negativi cu vârsta  $\geq 5$  ani și la alte grupuri de risc înainte de prescrierea TPT (*recomandare condiționată, grad foarte scăzut de certitudine a eficienței estimate*).
- Pe măsură ce radiografia digitală devine mai accesibilă și implementarea în practică prelucrarea computerizată a datelor (CAD) în procesul de interpretare a imaginilor cu scopul depistării cazurilor, iar instituțiile medicale private se vor implica în proces pentru achitarea serviciilor de radiografie, se sporește accesul la investigațiile radiografice în



cadrul screening-ului pentru depistarea tuberculozei și implementarea algoritmilor de diagnosticare.

Radiografia cutiei toracice are o sensibilitate înaltă, dar o specificitate scăzută la depistarea tuberculozei. Radiografia cutiei toracice la copiii asimptomatici cu vârste cuprinse între cinci și nouă ani (dar și la copiii <5 ani) are o specificitate nesatisfăcătoare și, în consecință, generează un procent nesemnificativ de rezultate adevărat pozitive de depistare a tuberculozei, existând și riscul de supra-diagnosticare (în cazuri precum pneumonia, atunci când există un supra tratament al tuberculozei). În plus, radiografiile cutiei toracice, adițional la screening-ul pentru depistarea simptomelor, pot declanșa probleme de ordin logistic și spori cheltuielile pentru activitatea programului și acoperirea costurilor personale, fiind cauza ratării ocaziilor de a prescrie TPT persoanelor care ar fi putut obține beneficii de pe urma unui astfel de tratament.

Cu toate acestea, radiografiile cutiei toracice, dar și screening-ul pentru depistarea prezenței simptomelor tuberculozei, sporesc încrederea prestatorilor în rezultatele obținute (mai puține șanse de a rata boala) grație sensibilității foarte înalte a acestei abordări combinate. O astfel de abordare ar putea reduce preocupările prestatorilor cu privire la dezvoltarea tuberculozei rezistente la medicamente ca urmare a tratamentului neintenționat al bolii TB prin schema TPT. Acest lucru este deosebit de actual în managementul contactilor intradomiciliari HIV-negativi în perioada adolescenței și maturității, altor contacti apropiați și grupurilor cu risc clinic. La fel, utilizarea radiografiei cutiei toracice poate consolida încrederea prestatorilor în tacticile de management a PTH care primesc tratament antiretroviral.

Astfel, radiografia cutiei toracice poate constitui o parte integrantă a algoritmilor de screening pentru depistarea tuberculozei atunci când este disponibilă și nu reprezintă o povară pentru persoane. În cazul în care patologii caracteristice tuberculozei nu sunt prezente pe radiografia cutiei toracice, se va prescrie o cură de TPT.

Totuși, în cazuri excepționale, TPT poate fi administrat fără efectuarea radiografiei cutiei toracice, din cauza lipsei posibilității de a utiliza radiografia cutiei toracice, în același timp, riscurile de infectare fiind evaluate ca fiind foarte mari. În astfel de cazuri, absența simptomelor poate fi un motiv suficient pentru a exclude diagnosticul de tuberculoză înainte de a începe TPT.

Atunci când la radiografia cutiei toracice se identifică anomalii (nu doar cele care indică prezența tuberculozei), se va face o investigație detaliată pentru tuberculoză, dar și alte boli, în conformitate cu protocoalele clinice naționale și cu întreaga practică clinică.

**Aspect-cheie:** Radiografia cutiei toracice poate avea un rol deosebit în procesul de excludere a diagnosticului de TB anterior prescrierii TPT și poate contribui la consolidarea încrederii prestatorului și a persoanei supuse unei astfel de investigații, în absența TB.

#### IV b. Testare pentru infecția TB

Confirmarea prezenței TB anterior prescrierii TPT reprezintă un pas la fel de important ca și excluderea TB, ceea ce permite obținerea unei certitudini în plus în privința beneficiilor TPT pentru cei care au indicații. Însă, în diagnosticarea ITB încă nu există un standard de aur. Testele disponibile în prezent sunt indirecte și, uneori, implică testarea *in vivo* pentru dezvoltarea unui răspuns imun. Un rezultat pozitiv la test, obținut printr-o metodă sau alta nu reprezintă în sine un indicator de încredere care să indice asupra schimbării treptate a statutului unei persoane și tranziției acesteia în categoria unui bolnav de tuberculoză. Dimpotrivă, un rezultat negativ al testului nu exclude prezența ITB, dacă se ia în calcul probabilitatea apariției unui rezultat fals-negativ în așa grupuri de risc precum copiii de vârstă fragedă sau persoanele cu infecții dobândite recent sau cu imunosupresie.

- Testul cutanat la tuberculină (TCT) sau un test de eliberare a interferonului gamma (IGRA), sau un nou grup de teste cutanate bazate pe antigeni de *Mycobacterium*

*tuberculosis* ESAT6-CFP10 (*C-Tb* — *Serum Institute of India, India*; *C-TST* — cunoscut sub denumirea de test *ESAT6-CFP10, Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical Co. Ltd, China*; *Diaskintest-Generium*, Federația Rusă), toate pot fi folosite pentru a testa ITB.<sup>10</sup>

Toate aceste teste oferă posibilitatea de a evalua reacțiile de sensibilizare a sistemului imun (de tip IV sau reacția de hipersensibilitate de tip întârziat) la antigene proteice ale micobacteriilor care apar ca răspuns la infecția cu tulpini de *M. tuberculosis*. Dacă TCT permite evaluarea reacției de hipersensibilitate de tip întârziat la administrarea de derivat proteic purificat (PPD) a micobacteriei, atunci testele IGRA sunt menite să măsoare cantitatea de interferon gama secretat de leucocite în interacțiune cu antigenii *M. tuberculosis* (sistemul-test QuantiFERON-TB Gold In-Tube) sau numărul de limfocite T care produc interferon gama (sistemul-test T-SPOT.TB).

Testele IGRA sunt mai specifice decât TCT și pot fi mai precise în identificarea infecției TB la persoanele care au fost vaccinate BCG sau care au alte condiții medicale care pot interfera cu testul TCT. Testele IGRA sunt de asemenea mai puțin influențate de reacțiile false pozitive cauzate de alte infecții sau de vaccinarea anterioară.

Noile teste cutanate sunt la fel de sensibile ca și TCT și IGRA. Specificitatea lor este analogă cu cea a testelor IGRA și mai înaltă decât cea a TCT, cu precădere la populațiile vaccinate cu BCG. Profilul de siguranță al acestor teste noi s-a dovedit a fi similar cu cel al TCT.

Decizia de a testa sau nu la infecția TB înainte de inițierea TPT depinde de prevalența scontată a infecției TB în cadrul grupului de risc, de probabilitatea de a dezvolta forma activă de TB și de efectele adverse asociate cu prescrierea nejustificată a TPT (**Anexa 1** descrie algoritmul de luare a deciziei). În cazul persoanelor sau grupurilor în care există o probabilitate înaltă de apariție a efectelor secundare în rezultatul administrării TPT, iar riscul de trecere a infecției TB în formă activă este (relativ) scăzut, se recomandă confirmarea prezenței infecției TB. Însă, în cazul persoanelor sau grupurilor în care există o probabilitate înaltă ca acestea să fie infectate și care se expun riscului de trecere în formă activă TB, cu consecințe nefavorabile în cazul în care boala progresează, prescrierea TPT în absența testelor poate fi justificată.

Mai mult ca atât, aceste teste au o sensibilitate scăzută și pot da rezultate fals-negative, mai ales în cazul persoanelor infectate, cu imunitate scăzută, care sunt expuși unui risc sporit de a dezvolta forme grave și de deces în cazul în care tuberculoza evoluează spre forma activă. Diferite persoane prezintă reacții imune diferite la antigenele TB, iar TCT, IGRA și noile teste cutanate pot da rezultate pozitive chiar și după finalizarea cu succes a TPT. Prin urmare, rezultatele testelor imunologice nu pot fi utilizate pentru a evalua eficacitatea TPT. În general, testarea prin TCT, IGRA sau noile teste cutanate nu poate fi impusă ca o cerință obligatorie pentru inițierea TPT (mai ales în locurile în care există un acces destul de limitat la serviciile de testare), ținând cont de faptul că beneficiile unui astfel de tratament (fără efectuarea testelor) totuși depășesc riscurile conexe acestuia.

#### **IV c. Tratamentul preventiv al tuberculozei**

##### **i. Schemele recomandate de tratament**

Indiferent de statusul HIV, se recomandă următoarele opțiuni de TPT (*recomandare puternică*, cu certitudine a eficienței estimate de la moderat la înaltă):

- **regim de tratament de 1 lună cu Rifapentinum\* plus Isoniazidum\* (1HP) zilnic sau**
- **regim de tratament de 3 luni cu Rifapentinum\* plus Isoniazidum\* (3HP) săptămânal sau**
- **regim de tratament de 3 luni cu Isoniazidum\* plus Rifampicinum\* (3HR) zilnic sau**
- **regim de tratament de 6 luni cu Isoniazidum\* (6H) zilnic sau**

<sup>10</sup> Comunicarea rapidă: teste cutanate bazate pe antigenul tuberculos utilizate la testarea pentru infecția tuberculoasă. Geneva: Organizația Mondială a Sănătății; 2022 (WHO/UCN/TB/2022.1). Licență: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

- **regim de 4 luni de tratament zilnic exclusiv cu Rifampicinum\* (4R).**

Schemele de tratament ce includ Isoniazidum\* și Rifampicinum\* sunt potrivite pentru toate vârstele, în timp ce un curs redus de terapie pe bază de Rifapentinum\* ar trebui luat în calcul având în vedere profilul său de siguranță mai mare și garanțiile suplimentare ce țin de finalizarea completă a cursului de TPT.

Totuși, nu există suficiente date farmacocinetice pentru justificarea dozelor admisibile și a profilului de siguranță al Rifapentinum\* la copiii cu vârsta <2 ani, prin urmare, regimul 3HP este recomandat doar pentru copiii cu vârsta de doi ani și peste. Mai mult ca atât, datele obținute din studiile cu privire la regimul 1HP sunt pertinente doar pentru cei cu vârsta 13+. Regimul 3HR trebuie considerat opțiunea preferată în termeni de TPT la copii, deoarece în tratamentul tuberculozei sunt deja disponibile și utilizate PCDF mărunțite care țin cont de abordarea individuală față de copil.

Schemele recomandate de TPT sunt prezentate în continuare în **Anexa 2**, iar dozele recomandate ale preparatelor medicamentoase sunt descrise în **Anexa 4**.

## **ii. Tratamentul preventiv al TB MDR**

Contactii intradomiciliari ai persoanelor diagnosticate cu TB MDR sunt, de asemenea, expuși riscului de infectare cu tuberculoză. Studiile au demonstrat că TPT reduce rata de apariție a noilor cazuri de TB MDR cu aproximativ 90%.

OMS recomandă administrarea TPT la persoanele care s-au aflat în contact cu persoana cu TB MDR, luând în calcul factorii precum:

- intensitatea expunerii la o sursă contagioasă;
- confirmarea diagnosticului la pacientul primar depistat și a profilului său de rezistență la medicamente (de exemplu, la confirmarea bacteriologică a TB MDR și determinarea sensibilității agentului patogen la oricare dintre fluorochinolone);
- depistarea ITB prin intermediul testului IGRA sau TCT.

Scopul acestor acțiuni este de a evita apariția posibilelor efecte secundare pe parcursul celor șase luni de tratament cu preparate din clasa fluorochinolonei, dar și de a păstra posibilitatea de a prescrie unu dintre fluorochinolone în cazul apariției neprevăzute a TB MDR în rândul contactilor.

În calitate de TPT pentru contactii dintr-un focar de tuberculoză multidrogrezistentă (cu sensibilitate păstrată la fluorochinolone), se recomandă administrarea Levofloxacinum timp de șase luni (forma farmaceutică pediatrică pentru contactii pediatrici) (vedeți **Anexa 4** pentru informații privind dozele) alături de alte medicamente antituberculoase, așa precum Ethambutolum sau Ethionamidum\*, atunci când acestea sunt bine tolerate și s-a demonstrat sensibilitatea agentului patogen la aceste medicamente.

Indiferent dacă se administrează sau nu tratamentul, medicul va monitoriza persoana în dinamică timp de doi ani, iar în cazul apariției oricăror semne și simptome, persoana fiind cu suspecție pentru tuberculoză, se va efectua o examinare detaliată și, dacă va fi necesar, se va prescrie o terapie pentru vindecare definitivă. Contactii persoanelor cu TB rezistentă la Rifampicinum\* pot fi tratați conform aceleiași scheme ca și pacienții cu TB MDR, dar în cazul în care se confirmă sensibilitatea la Isoniazidum\* la pacienții primar depistați, contactilor li se poate propune regimul de tratament 6H/9H.

## **IVd. Realizarea TPT în cadrul modelelor orientate pe asistența socială**

Atât depistarea sistematică, cât și TPT constituie intervenții care pot fi realizate cel mai eficient în afara instituțiilor specializate în tratamentul TB. Aceste intervenții prevăd implicarea unui grup largit de prestatori de servicii, printre care prestatorii de servicii de sănătate (asistență medicală primară, servicii pentru persoanele care trăiesc cu HIV, servicii specializate care nu desfășoară activități legate de managementul tuberculozei), dar și agențiile și organizațiile non-medicale,

precum asociațiile obștești și alte organizații ale societății civile, sistemul penitenciar, servicii de asistență socială, organizațiile religioase, comunitățile de pacienți, grupurile de suport de la egal la egal și grupurile de auto-ajutorare cu implicarea pacienților și membrilor familiilor acestora.

Ținând cont de faptul că persoanele incluse în screening, precum și cele care urmează cura de TPT atunci când întrunesc anumite criterii, sunt considerate aproape sănătoase, este esențial de a promova activități care să genereze și să promoveze cererea pentru servicii de control a TB în rândul grupurilor-cheie și al populației în general. Cheia succesului în organizarea screening-ului și a TPT este crearea unor facilități suplimentare pentru fiecare, iar eficiența acestor activități poate fi asigurată în cadrul unor modele social orientate de organizare a îngrijirii integrate. Printre măsurile concrete de introducere a modelelor social orientate de organizare a îngrijirii se enumeră mecanismele de sprijinire a instituirii unor modele multidisciplinare de servicii de sănătate, acceptabilitatea abordărilor sociale, cooperarea dintre prestatorii de varii servicii, dezvoltarea ulterioară a competențelor clinice și de comunicare și un nivel înalt de motivare a personalului.

Înainte de a lansa programul extins de screening pentru depistarea TB și implementarea TPT, se va elabora un plan de acțiuni detaliat și se vor stabili prioritățile cu scopul de a implica în acest proces toți actorii relevanți, se vor identifica resurse suficiente, inclusiv mecanisme de motivare a personalul medical și non-medical și se va instrui personalul pentru ca acesta să realizeze toate sarcinile în mod corespunzător.

Ca urmare a implementării algoritmului screening-ului pentru depistarea TB și infecției TB, se formează un grup de persoane care vor fi incluse în TPT. **Indiferent dacă au fost sau nu parte a TPT, aceste persoane trebuie monitorizate timp de 2 ani, screening-ul pentru depistarea TB fiind organizat o dată la 6 luni.**

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

- **Anamneza personală:** obținerea de informații relevante pentru inițierea și continuarea TPT și anume:
  - **Alergie** sau **hipersensibilitate cunoscută** la medicamentele antituberculoase (Isoniazidum\*, Rifampicinum\*, Rifabutinum sau Rifapentinum\*);
  - **Statutul HIV** și regimul TARV;
  - **Sarcina** sau folosirea unei metode de contracepție;
  - **Comorbiditate:** evaluarea comorbidităților (de exemplu, deficiențe nutriționale, diabet zaharat, hepatite virale) și informații despre medicamentele administrate;
  - **Contactii** pacienților cu tuberculoză **rezistentă la medicamente** (la Isoniazidum\*, doar la Rifampicinum\* sau TB MDR);
  - **Posibile contraindicații pentru TPT:** de exemplu, hepatită acută sau cronică activă sau niveluri ridicate ale transaminazelor (depășirea de 3 ori a limitei de sus a normei), consum regulat și excesiv de alcool și simptome de neuropatie periferică. Afecțiunile enumerate trebuie să servească drept temei pentru o examinare minuțioasă și o evaluare clinică cu scopul de a compara potențialele riscuri și beneficii ale TPT, dar și pentru a determina durata TPT, în cazul în care beneficiile depășesc riscurile. Tratatamentul TB în anamneză sau existența unei sarcini în prezent nu trebuie considerate o contraindicație pentru inițierea TPT.
- **Anamneza de administrare de medicamente:** istoricul administrării de medicamente stă la baza alegerii unui anumit regim de TPT sau determinării necesității de a ajusta

tratamentul comorbidităților. Deseori, anumite clase de medicamente (TARV, opioide, antimalarice) au un impact asupra TPT.

- **Teste hepatice (TH):** se va face analiza biochimică a sângelui (bilirubină, AST, ALT, glucoză, creatinină, uree, acid uric) înainte de inițierea TPT. Pe durata TPT, analiza biochimică a sângelui se va face doar la persoanele cu schimbări patologice în analiza primară și/sau care se confruntă cu efecte secundare (**Anexa 12**).
- **Statutul social și material** al persoanei și al familiei acesteia va fi evaluat, iar dacă este cazul, se va acorda sprijin pentru depășirea barierelor în calea finalizării depline a TPT.
- **Consultare:**
  - Informarea persoanei cu privire la necesitatea administrării TPT și anunțarea persoanei, dar și a familiei/asistentului personal despre următoarele informații-cheie:
    - caracterul oportun al TPT și beneficiile terapiei pentru persoana vizată, pentru familia sa și pentru ceilalți membri ai comunității;
    - TPT este oferit gratuit, în cadrul programului național;
    - regimul TPT va fi prescris de un medic specialist, inclusiv se vor oferi informații privind durata acestuia, instrucțiuni privind modul de administrare a preparatelor medicamentoase și programul de monitorizare ulterioară a pacientului;
    - posibilele efecte secundare și evenimente adverse și pașii ce trebuie întreprinși în cazul în care apar diferite efecte secundare;
    - importanța finalizării întregii cure de TPT;
    - temeiul și datele examenelor clinice și de laborator necesare pentru monitorizarea tratamentului și
    - semnele și simptomele TB, acțiuni în cazul dezvoltării acestora.
  - Agrearea celei mai bune abordări în vederea promovării aderenței la tratament, inclusiv alegerea celui mai convenabil loc pentru administrarea medicamentelor și stabilirea tipului de suport în administrarea tratamentului reieșind din preferințele personale. Potențiale opțiuni:
    - Un loc determinat: domiciliu, comunitate sau instituție medico-sanitară sau sediul unui ONG (plus consiliere medicală și suport).
    - Asistent personal: evaluarea necesității de a avea un asistent personal sau a capacității de administrare independentă a medicamentelor. În cazul în care prezența unui asistent personal este obligatorie, un membru responsabil al familiei, un voluntar comunitar sau un coleg de serviciu sau lucrător medical poate îndeplini acest rol. *Pentru regimul de tratament săptămânal, fiecare doză trebuie administrată sub observarea directă a unui membru responsabil al familiei, unui reprezentant al comunității, unui coleg de serviciu sau a unui lucrător medical/social (cu prezență sau la distanță, prin intermediul tehnologiilor digitale).*
    - Dispozitive digitale: tratament susținut video (VST) / apel de răspuns în cazul unui apel telefonic pierdut / mesaj de reamintire prin sms.

### **Aderența la tratamentul preventiv**

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

**Anexa 5** conține o descriere succintă a tuturor schemelor de tratament recomandate, precum și criteriile propuse pentru evaluarea finalizării complete a diferitor regimuri de tratament.

Foarte frecvent, opțiunile pentru TPT pot fi implementate cu succes dacă se respectă indicațiile medicului. Spre deosebire de tratamentul formei active a tuberculozei, este puțin probabil ca TPT să ducă la creșterea riscului de selecție a unor tulpini de *Mycobacterium tuberculosis* rezistente la medicamente. În dependență de preferințe, fiecare persoană va opta pentru o anumită opțiune de tratament și un anumit tip de suport în vederea respectării regimului de tratament.

Pentru anumite grupuri de risc este necesar de a elabora mecanisme separate cu scopul de a consolida aderența la tratament. Se poate interveni în felul următor pentru a sprijini aderența la terapia preventivă, similar ca și în cazul tratamentului TB: instituirea unei rețele de servicii de sprijin reciproc, ședințe individuale de informare și activități de sensibilizare, inclusiv consiliere de calitate și VST. Numărarea comprimatelor de către prestatori la fiecare întrevvedere cu persoana care beneficiază de TPT nu implică costuri suplimentare și este fezabilă; acest efort trebuie introdus în practica de lucru a tuturor serviciilor care oferă TPT. În plus, procurarea medicamentelor în blister în comparație cu medicamentele ambalate în flacoane poate ușura realizarea sarcinii de monitorizare a respectării indicațiilor medicului.

### **Managementul cazurilor de tratament întrerupt**

În dependență de regimul de TPT ales și de durata tratamentului întrerupt, pot fi utilizate măsurile specifice enumerate în **Anexa 11**. Nu se exclude cazul când TPT va fi repetată, în special dacă a existat o întrerupere semnificativă a unui regim de tratament inițiat anterior.

### **Aplicarea în practică a soluțiilor digitale**

Între 2015 și 2016, în mun. Chișinău, ONG-ul „Act for Involvement” (AFI) în parteneriat cu Programul Național de Control al Tuberculozei (PNCT) și cu sprijinul Centrului pentru Politici și Analize în Sănătate (Centrul PAS) a implementat proiectul pilot cu privire la tratamentul video asistat (VST). Rezultatele proiectului au demonstrat că în cazul VST, nerespectarea regimului de tratament a scăzut cu 4 zile timp de 2 săptămâni în comparație cu DOT; pacienții cu VST au cheltuit cu 25 de euro și 58 de ore mai puțin pentru tratament în comparație cu pacienții DOT; gradul de satisfacție a pacienților cu privire la VST a crescut.

În 2018 a fost elaborat „Ghidul pentru tratamentul tuberculozei video asistat (VST)” în cadrul proiectului Fondului Global pentru tuberculoză; Centrul PAS în parteneriat cu PNCT și AFI au inițiat dezvoltarea platformei I LIKE VST în cadrul proiectului „Modelul de îngrijire centrat pe necesitățile persoanelor în Moldova: implementarea metodelor digitale pentru o mai bună aderență la tratament”, susținut de *Stop TB Partnership's TB REACH initiative*.

În 2019 MSMPS a revizuit, actualizat și aprobat Ghidul cu privire la organizarea VST (martie 2019); a fost instruit personalul medical din cabinetele TB din 14 instituții medico-sanitare (aprilie 2019); în luna iunie 2019, sistemul VST a fost gata pentru utilizare și instituționalizat; în august 2019 au fost depuse actele necesare pentru înregistrarea sistemului la Centrul Național pentru Protecția Datelor cu Caracter Personal. Procesul dar este în curs de desfășurare, fiind suspendat în februarie 2020 din cauza pandemiei de Covid-19.

În 2020 PNCT din Moldova alături de parteneri au elaborat un algoritm pentru implementarea rapidă a VST în mun. Chișinău cu extinderea ulterioară la nivel de țară, aprobat prin Ordinul MSMPS nr. 115d din 30 martie 2020; în aprilie 2020 a început implementarea aplicației *I LIKE VST* pentru observarea tratamentului pacienților cu tuberculoză.

În anul 2021 toți medicii și asistenții serviciului ftiziopneumologic au participat la instruirea continue online. În prezent, există o acoperire geografică de 100% cu servicii VST.

Începând cu anul 2018, potrivit Ordinului nr. 931 din 1 august 2018 al MSMPS al RM cu privire la organizarea campaniei naționale „Un doctor pentru tine”, compartimentul examen radiologic pulmonar, s-a desfășurat screening-ul radiologic țintit al persoanelor din localitățile rurale incluse în grupul cu risc sporit și vigilență sporită privind tuberculoza, precum și cu risc sporit de a

dezvolta cancer pulmonar. Atât persoanele asigurate, cât și cele neasigurate au beneficiat de servicii de screening gratuit. O unitate de transport special dotată cu echipament de radiografie pulmonară s-a deplasat în teritoriu în conformitate cu un program aprobat. Screening-ul țintit prin metoda radiografiei pulmonare a continuat și în anul 2019, conform Ordinului MSMPS al RM nr.1605 din 28.12.2018. În conformitate cu Ordinul MSMPS al RM nr. 590 din 24.06.2020, din cauza tendințelor în situația sanitară și epidemiologică din Republica Moldova, în scopul prevenirii răspândirii infecției cu COVID-19, activitățile planificate în cadrul screening-ului au fost suspendate temporar.

Începând cu luna mai 2021, conform Ordinului MSMPS al Republicii Moldova nr. 463 din 21.05.2021, screening-ul a fost reluat pentru locuitorii din localitățile rurale, care fac parte din grupurile de risc și vigilență sporită privind tuberculoza, precum și pentru cei cu risc sporit de a dezvolta cancer pulmonar. Screening-ul țintit prin metoda radiografiei pulmonare continuă și pe parcursul anului 2022, în conformitate cu Ordinul MS nr. 315 din 31.03.2022.

În conformitate cu obiectivele PNRT pentru anii 2022-2025, în RM este planificată utilizarea echipamentelor radiologice portabile și mobile, dotate cu CAD.

### **Acordarea serviciilor TPT anumitor grupuri de populație**

#### **Acordarea serviciilor TPT femeilor însărcinate și femeilor aflate în perioada post-partum**

Sarcina nu constituie un motiv de a refuza administrarea TPT nici femeilor care trăiesc cu HIV, nici femeilor HIV-negative, dacă acestea întrunesc criteriile pentru TPT, deoarece Isoniazidum\* și Rifampicinum\*, care de regulă sunt utilizate în regimurile TPT, sunt considerate sigure în timpul sarcinii (Autoritatea pentru Supravegherea Alimentelor și Medicamentelor (FDA) le clasifică drept medicamente din categoria C în timpul sarcinii). Ca urmare a unei treceri în revistă a tuturor dovezilor disponibile, nu s-a stabilit nicio legătură dintre TPT și rezultatele adverse ale sarcinii; de asemenea, nu există date care ar demonstra statistic riscuri de hepatotoxicitate a tratamentului pentru mame, evenimente adverse de gradul trei, patru sau deces.

Toate femeile însărcinate și cele care alăptează, care urmează cura de TPT trebuie să administreze vitamina B6. În general, Rifampicinum\* este considerată un medicament sigur, ce poate fi administrat în sarcină. Nu sunt necesare ajustări ale dozei.

Mamelor care alăptează li se poate administra cu încredere TPT cu Isoniazidum\* și/sau Rifampicinum\*.<sup>11</sup>

Bebeluşilor care primesc Isoniazidum\* sau ale căror mame administrează Isoniazidum\*, adițional li se va administra Pyridoxinum (vitamina B6).

Mamelor cu HIV care alăptează, dar și femeilor însărcinate și celor care au născut recent și care trăiesc cu HIV li se va prescrie un regim combinat din trei componente în compoziția căruia intră Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum, Isoniazidum\* și Pyridoxinum.

#### **Femeile care administrează contraceptive orale și hormonale**

Rifampicinum\* și Rifapentinum\* pot reduce eficacitatea contraceptivelor orale și hormonale.

Femeile care primesc contraceptive în același timp cu Rifampicinum\* sau Rifapentinum\* trebuie:

- să întrerupă administrarea medicamentelor contraceptive per orale și să folosească metode alternative;
- să utilizeze alte tipuri de contracepție, cum ar fi contraceptivele de barieră sau DIU.

---

<sup>11</sup> Deoarece încă nu există date suficiente cu privire la siguranța și eficacitatea Rifapentinum\* la femeile gravide, regimurile 1HP și 3HP nu trebuie utilizate în timpul sarcinii până când nu sunt disponibile mai multe date care să confirme siguranța acestora.

În cazul femeilor care au implanturi contraceptive (hormonale), se va reduce timpul de înlocuire a acestora de la 12 la 8 săptămâni (studiul ACTG A5338).

### **Boală hepatică sau insuficiență hepatică în anamneză**

Isoniazidum\* și Rifampicinum\*/Rifapentinum\* au efecte toxice asupra ficatului.

Nu se recomandă administrarea rifampicinelor, inclusiv Rifapentinum\* în combinație cu multe preparate antivirale cu acțiune directă utilizate pentru tratarea hepatitei virale C. Persoanele cu HVC trebuie să se consulte cu medicii lor și să înceapă TPT pe bază de Rifampicinum\* înainte sau după tratamentul HVC.

Hepatitele cronice în sine nu reprezintă o contraindicație pentru prescrierea TPT.

Un criteriu important în procesul de luarea deciziilor este creșterea indicatorilor de bază a transaminazelor. În cazul în care limita superioară a normei este de trei ori mai mare (și peste), TPT se va administra cu precauție. TPT nu va fi administrat persoanelor cu boală hepatică în stadiu terminal.

### **Insuficiența renală**

Isoniazidum\* și Rifampicinum\*/Rifapentinum\* sunt excretate odată cu bila. Prin urmare, aceste medicamente pot fi administrate în doza standard la persoanele cu insuficiență renală.

Persoanele cu insuficiență renală severă trebuie să administreze Isoniazidum\* în asociere cu Pyridoxinum (vitamina B6) pentru a evita neuropatia periferică.

### **Persoanele care trăiesc cu HIV**

Principala provocare în prescrierea unui regim TPT pe bază de Rifampicinum\* la persoanele care trăiesc cu HIV este interacțiunea medicamentoasă. Nu sunt necesare ajustări ale dozei dacă Rifapentinum\* sau Rifampicinum\* se administrează concomitent cu Efavirenzum\*. Se va mări doza de Dolutegravirum la 50 mg de două ori pe zi dacă se administrează concomitent cu Rifampicinum\* (nu este necesară ajustarea dozei pentru Rifapentinum\*). Regimurile TPT pe bază de Rifampicinum\* sau Rifapentinum\* nu permit administrarea concomitentă de inhibitori de protează sau Nevirapinum\* (vedeți secțiunea Interacțiuni medicamentoase).

### **Copii născuți de la mame cu tuberculoză**

- Se va evalua starea nou-născutului. În cazul în care starea de sănătate este îngrijorătoare, se va consulta un specialist/pediatru. Este important ca mama să primească un tratament eficient pentru tuberculoză și să nu mai fie o sursă de infecție. Se vor lua măsuri de control al infecției și în secția neonatologie, mai ales dacă bebelușul se află în departamentul terapie intensivă pentru prematuri și copii cu greutate mică la naștere.
- Dacă nou-născutul se simte bine (nu prezintă semne sau simptome sugestive de TB), i se va prescrie TPT, iar vaccinarea BCG va fi amânată până după finalizarea TPT. Copilului i se va administra Pyridoxinum în doză de 5-10 mg/zi.
- Dacă nou-născutul a contactat cu infecția HIV (mama a fost diagnosticată cu HIV) și i se administrează Nevirapinum\*, urmează a fi inițiat TPT. TPT cu HR și HP nu este compatibil cu administrarea în scopuri profilactice a Nevirapinum\*, deoarece rifampicinele scad concentrația plasmatică a Nevirapinum\*, ceea ce poate duce la transmiterea infecției HIV de la mamă la copil.
- După finalizarea TPT, se va efectua un test TCT sau IGRA. Dacă testul pentru ITB este negativ sau efectuarea acestuia este imposibilă, copilul va fi imunizat cu vaccinul BCG (cu excepția cazului în care este seropozitiv).
- Dacă mama administrează medicamente antituberculoase, ea poate continua cu încredere alăptarea. Mama și copilul vor rămâne împreună; alăptarea poate continua pe toată durata TPT.



- Copiilor alăptați la sân de o mamă care administrează tratament antituberculos sau TPT li se va administra piridoxină pe durata întregului tratament al mamei.

### **Prescrierea TPT persoanelor care consumă droguri**

Se atestă o prevalență înaltă a infecției TB și boala TB în rândul persoanelor care consumă droguri. Rifampicinum\* reduce eficacitatea tratamentului farmacologic cu opioide (realizat cu medicamente precum Methadonum și Buprenorphinum). În timpul tratamentului cu Rifampicinum\*, unele persoane pot dezvolta un sindrom de sevraj la opioide. Prin urmare, apariția simptomelor de sevraj la opioide sau a altor evenimente adverse la persoanele tratate cu regimul 3HP, 3HR sau 4R concomitent cu administrarea tratamentului farmacologic cu opioide trebuie strict monitorizată.

Creșterea dozei de Methadonum sau Buprenorphinum în timpul tratamentului cu medicamentele din clasa rifampicinelor poate reduce riscul de simptome de sevraj. Deși nu există riscuri asociate cu prescrierea de TPT la persoanele care utilizează droguri, hepatotoxicitatea se va monitoriza îndeaproape.

Consumul de droguri nu trebuie să fie un motiv irevocabil pentru a refuza TPT.

Lucrătorii medicali sunt responsabili de adoptarea măsurilor pro-active pentru înlăturarea consecințelor negative în cazul interacțiunilor medicamentoase care apar la persoanele care consumă droguri.

## **IV e. Siguranța, reducerea evenimentelor adverse și soluționarea altor aspecte asociate administrării preparatelor în cadrul tratamentului preventiv al tuberculozei**

### **Siguranța medicamentelor și efectele adverse asociate**

În general, evenimentele adverse care ar duce la deces sau ar necesita întreruperea TPT sunt relativ rare. Totuși, este esențială depistarea în termeni utili a oricăror semne de efecte toxice ale medicamentului și adoptarea imediată a măsurilor necesare, în special în cazul persoanelor sănătoase. Pe lângă daunele aduse sănătății unei persoane, astfel de evenimente pot avea un impact negativ asupra imaginii întregului program și pot duce la suspendarea pe scară largă a TPT din cauza pierderii încrederii în tratament în societate. Ca și în cazul oricărei alte intervenții preventive, prestatorul de servicii medicale trebuie să evalueze toate riscurile și beneficiile TPT pentru fiecare caz în parte. Colectarea unei anamneze detaliate și exacte (inclusiv în privința medicamentelor administrate și a efectelor secundare apărute în trecut) și actualizarea datelor privind persoanele care administrează TPT la fiecare interacțiune cu acestea va contribui la identificarea celor care trebuie monitorizate în permanență și la determinarea cel mai optim mod de a acționa în cazul apariției efectelor adverse.

De asemenea, este important ca persoanele care administrează TPT să fie monitorizate continuu prin intermediul unor vizite regulate fizice sau online, ale căror frecvență este determinată de nevoile persoanei, dar nu mai rar decât este prevăzut în recomandările actuale, în dependență de TPT ales (vedeți **Anexa 12**).

În **Anexa 6** sunt descrise toate evenimentele adverse cunoscute, care sunt asociate cu medicamentele prescrise în prezent ca parte a TPT. La etapa de consiliere primară, lucrătorul medical va oferi pacientului informații despre boală, va justifica necesitatea tratamentului și va sublinia importanța administrării pe deplin a tratamentului, va informa pacientul despre posibila apariție a evenimentelor adverse și despre necesitatea de a se adresa la instituția medico-sanitară în cazul în care apar următoarele simptome, care indică asupra prezenței unor efecte toxice ale medicamentelor între vizite:

- inapetență,
- oboseală sau slăbiciune permanentă,
- disconfort abdominal,

- greață, vomă,
- urină închisă la culoare,
- scaun deschis la culoare,
- reacții cutanate, prurit,
- îngălbenirea pielii și a ochilor,
- senzație de furnicături sau amorțeală în extremități.

Dacă este imposibilă adresarea la o instituție medico-sanitară în cazul apariției unor astfel de simptome, TPT **trebuie întrerupt imediat**.

Persoanele care administrează rifampicine vor fi informate din timp despre faptul că la administrarea preparatului, lichidele corporale pot căpăta o colorație roz.

În continuare sunt prezentate unele dintre evenimentele adverse asociate cu tratamentul preventiv și măsurile de management al acestora.

### **Isoniazidum\***

- La 10-20% dintre persoanele care administrează Isoniazidum\* se constată creșteri asimptomatice ale *valorilor plasmatice ale enzimelor hepatice*, aceste valori normalizându-se chiar și cu continuarea tratamentului antituberculos. Totuși, recomandarea generală este întreruperea tratamentului cu Isoniazidum\* în cazul în care se constată că nivelul transaminazelor hepatice a atins valori de 3 ori mai mari decât limita de sus a valorilor normale în prezența simptomelor și de 5 ori limita superioară a normalului, în absența simptomelor.
- *Hepatita clinică* letală poate apărea la 0,1% dintre pacienții care administrează Isoniazidum\*, în special atunci când Isoniazidum\* este utilizată concomitent cu alte medicamente hepatotoxice. Factorii care pot crește incidența și severitatea hepatitei includ consumul zilnic de alcool, boala hepatică primară sau riscul de boală hepatică, vârsta de 65 de ani și peste, asocierea cu alte medicamente care sunt metabolizate în ficat. Hepatita manifestată clinic este rar întâlnită la persoanele cu vârsta sub 20 de ani, deși există dovezi privind un număr de cazuri grave și fatale. Tinerii care au factori de risc concomitenți pentru a dezvolta boala hepatică trebuie monitorizați clinic, fiind aplicate aceleași măsuri de precauție ca și în cazul vârstnicilor.
- *Neuropatia periferică* (parestezii, amorțeală și durere la nivelul extremităților) se întâlnește la mai puțin de 0,2% dintre pacienții care administrează Isoniazidum\* în doze obișnuite. Probabilitatea ca neuropatia periferică să se dezvolte este mai înaltă în prezența altor boli/condiții care contribuie la apariția acesteia, așa precum diabetul zaharat, malnutriția, infecția cu HIV, insuficiența renală și alcoolismul. Se recomandă administrarea de rutină a Pyridoxinum (vitamina B6) numai la pacienții care se confruntă cu probleme de sănătate similare sau care sunt expuși riscului de efecte toxice ale Isoniazidum\*.
- Isoniazidum\* este o cauză secundară demonstrată a apariției unei boli precum *pelagra*. Aceasta împiedică producerea de Acidum nicotinicum (vitamina B3) la nivel celular la persoanele care din start au un deficit nutrițional. Acidum nicotinicum joacă un rol foarte important în multe procese metabolice. *Pelagra* este diagnosticată pe baza manifestărilor clinice, așa precum erupția cutanată eritematoasă caracteristică. Alte simptome ale *pelagrei* includ diareea și tulburările activității nervoase. Persoanele care fac abuz de alcool și cele ale căror dietă constă predominant din porumb neprocesat prezintă un risc crescut de a dezvolta *pelagra*.
- Printre cele mai cunoscute reacții adverse provocate de acest medicament se enumeră *afecțiunile cutanate, somnolența și starea de slăbiciune*.

### **Rifampicinum\***

- Simptomele asemănătoare gripei, greața, inapetența și durerile abdominale sunt rareori atât de severe încât să impună întreruperea tratamentului.
- Hepatotoxicitatea, manifestată prin hiperbilirubinemie subclinică tranzitorie, poate apărea la 0,6% dintre pacienții care administrează Rifampicinum\*. Apariția hepatitei este mai probabilă dacă Rifampicinum\* este administrată împreună cu Isoniazidum\*.
- Reacțiile cutanate precum pruritul (cu sau fără erupție cutanată) pot apărea la aproximativ 6% dintre persoanele care administrează Rifampicinum\*. Acestea sunt reversibile și nu întotdeauna indică o hipersensibilitate reală. În acest caz, tratamentul poate fi continuat.
- Sindromul de hipersensibilitate la Rifampicinum\* a fost observat în trecut atunci când era administrată Rifampicinum\* și era caracterizat prin simptome asemănătoare cu cele ale infecției cu virusul gripal. Acest sindrom apare, de obicei, la câteva săptămâni de la inițierea tratamentului și, în majoritatea cazurilor, pacienții tolerează bine tratamentul antituberculos ulterior. În cazuri rare, rifampicinele pot provoca reacții de hipersensibilitate, inclusiv hipotensiune, nefrită și trombocitopenie, însoțite de simptome precum febră, cefalee, amețeli/stări prelipotimice, dureri musculo-scheletice, purpură și prurit cutanat.
- Rifampicinum\* colorează fluidele fiziologice în roșu-portocaliu și această colorație e acceptabilă, nefiind periculoasă, însă, cei care administrează rifampicinele trebuie să fie informați în prealabil despre posibilitatea apariției unei astfel de reacții.

### **Rifapentinum\***

- În general, Rifapentinum\* este bine tolerată și provoacă mai puține evenimente adverse în timpul TPT, chiar și la pacienții cu disfuncție hepatică de divers grad.
- Reacții sistemice semnificative din punct de vedere clinic, de obicei, asemănătoare virusului gripal, apar la aproximativ 3,5% dintre persoanele care administrează 3HP, majoritatea fiind moderate și se rezolvă în 24 de ore. Totuși, răspunsurile sistemice la medicamente trebuie să facă obiectul unei monitorizări clinice și al unei vigilențe continue. În pofida cazurilor confirmate de hipotensiune sau sincopă în timpul regimului 3HP, în general, reacțiile de hipersensibilitate sunt rare la acești pacienți și, de obicei, se rezolvă rapid după întreruperea tratamentului, fără a produce consecințe pe termen lung.
- Alte efecte secundare frecvente includ colorarea fluidelor fiziologice în portocaliu sau roșu (nu prezintă niciun pericol), probleme de digestie (cum ar fi greață, vomă, inapetență), leucopenie și trombocitopenie, erupții cutanate, prurit, dureri articulare și hiperemia conjunctivitei.

Studiile clinice au demonstrat că monoterapia cu Isoniazidum\* (6/9H) are rate mai mari de toxicitate și hepatotoxicitate, ceea ce influențează negativ asupra aderenței și rate mai mari de întrerupere prematură a tratamentului comparativ cu regimurile scurte pe bază de Rifampicinum\*.

### **Măsuri întreprinse în caz de evenimente adverse**

Deoarece persoanele care administrează TPT de regulă nu se confruntă cu alte probleme de sănătate, orice eveniment advers care apare în timpul tratamentului preventiv trebuie să fie minimalizat. Dacă apar reacții adverse grave, TPT trebuie oprit imediat și inițiată o terapie de susținere. În cazul în care evenimentele adverse sunt ca severitate de la ușoare până la moderate, lucrătorul medical poate opta pentru o abordare conservatoare și continuarea terapiei sub supravegherea specialistului.

Atunci când este posibil, acțiunile vor fi întreprinse la discreția medicului și se va colecta întreaga anamneză a pacientului, inclusiv informația despre administrarea concomitentă a medicamentelor și suplimentelor. Pentru evaluarea evenimentelor adverse și identificarea măsurilor de management al acestora, se va utiliza următoarea listă de întrebări:

1. Care este severitatea evenimentului advers (ușoară, moderată, severă)?
  2. Cât de grav este evenimentul advers (poate duce la deces sau pune viața în pericol; poate duce la spitalizare sau spitalizare prelungită; poate duce la dizabilitate severă și permanentă; poate duce la apariția unor malformații congenitale)?
  3. Ce măsuri imediate pot fi luate (discuții cu pacientul, tratarea simptomelor, întreruperea/stoparea TPT, necesitatea de a interveni în vederea prevenirii apariției rezultatelor severe?)
  4. Care a fost cauza apariției unui astfel de eveniment (în legătură cu administrarea medicamentelor, alți factori)?
  5. Ce impact va avea evenimentul advers asupra respectării regimului de tratament (toleranță, posibilă substituție a medicamentelor sau regimuri alternative)?
  6. Ce pași urmează a fi întreprinși (continuarea sau reluarea tratamentului, schimbarea medicației, monitorizarea și reevaluarea stării pacientului)?
- Managementul de caz al evenimentelor adverse la administrarea de Isoniazidum\* și Rifampicinum\* și Isoniazidum\* și Rifapentinum\* este prezentat în **Anexele 8 și 9**.

**Important:** Rifampicinele sunt inductori enzimatici puternici și apariția oricăror reacții adverse trebuie evaluată și gestionată ținând cont de posibilele interacțiuni medicamentoase.

**Monitorizarea de rutină (Anexa 12).** Monitorizarea de rutină va include monitorizarea toleranței și complianței la tratament. La fiecare interacțiune cu o persoană care administrează TPT, se va atrage atenție următoarelor aspecte:

- semne sau simptome de boală TB (apariția bruscă a simptomelor sau stabilirea unui diagnostic eronat la începutul TPT);
- sarcină: regimul 3HP trebuie întrerupt și se va examina posibilitatea de a administra un regim de TPT alternativ (de exemplu, PCDF, care include Isoniazidum\*, Pyridoxinum și Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum);
- evenimente adverse: tip, debut și durată, gravitate;
- evaluarea complianței la tratament și acordarea suportului necesar: orice întrerupere a tratamentului trebuie discutată cu persoana care administrează TPT și cu persoana care îl susține pe durata tratamentului; se vor lua măsuri pentru depășirea oricărui obstacol în calea respectării regimului de tratament;
- comorbidități;
- examinare medicală corespunzătoare;
- verificarea oricăror preparate medicamentoase (inclusiv a medicamentelor tradiționale) care pot interacționa cu TPT;
- În cazul în care la etapa inițială sau la o vizită anterioară s-au înregistrat valori crescute ale enzimelor hepatice, dar și în cazul unui istoric de consum regulat de alcool, se vor efectua testele funcției hepatice.

### **Algoritmul acțiunilor întreprinse de lucrătorul medical la înregistrarea reacțiilor adverse**

În baza informațiilor înregistrate în fișa medicală a pacientului cu privire la reacțiile adverse, fiecare medic completează Fișa-comunicare despre reacțiile adverse în format online, pe site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale, în conformitate cu Ordinul Ministerului Sănătății al RM nr. 358 din 12.05.2017 cu privire la aprobarea Regulamentului privind efectuarea activităților de farmacovigilență.

În paralel, reacțiile adverse se raportează către Departamentul de coordonare a PNRT, pe suport de hârtie, conform Anexei nr. 2 (Fișa-comunicare despre reacțiile adverse / sau lipsa eficacității medicamentelor și altor produse medicamentoase) la Ordinul MS nr. 358 din 12.05.2017 cu privire la aprobarea Regulamentului privind efectuarea activităților de farmacovigilență și programului SIME TB, partea H, „Reacții adverse”.

În ceea ce privește noile medicamente antituberculoase, PNRT asigură colectarea datelor cu privire la reacțiile adverse în baza metodei active de colectare a datelor. Metoda activă de colectare a datelor se aplică în conformitate cu Regulamentul privind medicamentele noi în tratamentul tuberculozei, aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății nr. 47 din 23.01.2017 cu privire la medicamentele noi în tratamentul tuberculozei.

Departamentul de coordonare a PNRT asigură implementarea și funcționarea sistemului de monitorizare a reacțiilor adverse la medicamente, indiferent de metoda de colectare a datelor.

### **Interacțiunile medicamentoase**

La administrarea concomitentă a Rifampicinum\* și TARV, impactul oricărui dintre aceste medicamente asupra organismului poate varia. Interacțiunile dintre medicamente pot intensifica sau diminua efectele unuia sau ale ambelor medicamente, pot reduce eficacitatea acestora sau pot cauza apariția evenimentelor adverse.

Rifampicinele sunt inductori puternici ai metabolismului enzimatic, inclusiv ai enzimelor citocromului P450 și, prin urmare, pot interfera cu medicamentele care trec prin aceste căi metabolice, accelerând eliminarea lor din organism. Rifampicinum\* și Rifapentinum\* sunt inductori la fel de puternici, în timp ce Rifabutinum are proprietăți inductoare mai puțin evidente. În rezultat, rifampicinele accelerează metabolismul multor medicamente complementare, inclusiv unele TARV. Administrarea concomitentă a TARV și a Rifampicinum\* poate reduce biodisponibilitatea TARV și poate crește riscul de eșec al tratamentului HIV sau riscul apariției rezistenței. De asemenea, rifampicinele interacționează cu multe dintre medicamentele enumerate în **Anexa 9**. Astfel, la administrarea concomitentă a acestor medicamente și a Rifampicinum\* care fac parte din orice TPT, se va face o evaluare clinică minuțioasă și fie aceste regimuri vor fi întrerupte, fie se vor ajusta dozele celorlalte medicamente administrate concomitent.

În general, este necesar a prescrie cu precauție regimurile de tratament care includ Rifampicinum\* și Rifapentinum\* în cazul persoanelor care trăiesc cu HIV și care administrează TARV.

- Aceste scheme nu sunt potrivite pentru persoanele care trăiesc cu HIV, care administrează inhibitori de protează sau Nevirapinum\*
- Nu este necesară ajustarea dozei în cazul administrării concomitente a Rifampicinum\* și Efavirenzum\*.
- Atunci când se combină Rifampicinum\* și Dolutegravirum, se va crește doza celui din urmă până la 50 mg de două ori pe zi pentru adulți. Această doză este bine tolerată și are o eficacitate comparabilă cu cea a Efavirenzum\* în ceea ce privește supresia virală și restabilirea numărului de celule CD4.
- Regimul 3HP poate fi indicat persoanelor care administrează tratament antiretroviral cu Efavirenzum\*, fără ajustarea dozei.
- Dolutegravirum poate fi administrat concomitent cu Rifapentinum\*, o dată pe săptămână, fără nicio ajustare a dozei.

Introducerea modificărilor în TARV cu scopul ajustării la un anumit regim de TPT implică un grad sporit de precauție și nu se recomandă, mai ales atunci când actualul regim TARV asigură supresia încărcăturii virale la o anumită persoană. În general, orice decizie se va baza pe faptul că eficacitatea TARV este mai importantă decât alegerea regimului de TPT. Următoarele opțiuni pot fi luate în calcul când se reconsideră regimul TARV cu scopul combinării acestuia cu un regim de TPT care conține Rifampicinum\*:

- Majoritatea INRT și a inhibitorilor de fuziune nu interacționează semnificativ cu rifampicinele.
- Conform datelor farmacocinetici disponibile, Rifapentinum\* are interacțiuni medicamentoase semnificative cu Efavirenzum\* (INRT) și Raltegravirum\* (INSTI).
- Nu au fost observate careva dovezi semnificative privind interacțiunile medicamentoase atunci când Rifapentinum\* a fost administrată concomitent cu regimurile TARV care

conțin medicamente precum Abacavirum\* (ABC), Emtricitabinum\* (FTC), Tenofovir disoproxil fumarat (TDF), Lamivudinum\* (3TC) sau Zidovudinum\* (AZT). Regimurile de tratament care conțin Efavirenzum\* și Raltegravirum\* și sunt utilizate în asociere cu ABC/3TC sau TDF/FTC sunt compatibile cu 3HP.

- Nu se recomandă administrarea unor medicamente precum Tenofovir alafenamidum\* și Rifapentinum\*.

S-a demonstrat că Isoniazidum\* este un inhibitor al unor enzime ale citocromului P450. Administrarea concomitentă a Isoniazidum\* și a medicamentelor care trec prin biotransformare în timpul acestor procese metabolice poate reduce rata de excreție a medicamentelor și, în consecință, poate spori concentrațiile/acțiunea acestora. Este un fapt cunoscut că Isoniazidum\* inhibă metabolismul unor preparate medicamentoase precum Efavirenzum\*, anticonvulsivantele, benzodiazepinele, Haloperidolum, Ketoconazolum, Theophyllinum\* și Warfarinum (**Anexa 10**).

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

Protecția pe termen lung împotriva TB depinde atât de intensitatea impactului de neutralizare al TPT asupra ITB, cât și de riscul de reinfectare după finalizarea tratamentului. Tratamentul incorect al ITB din cauza alegerii unui regim TPT inefficient sau din cauza nerespectării tratamentului poate duce la reactivarea ITB și la trecerea acesteia spre forma activă TB.

PTH sunt expuse unui risc sporit de reactivare a ITB și de trecere a acesteia spre boala TB. În perioada care a precedat apariția TARV, au existat o serie de studii care au ajuns la concluzia că, în țările cu o povară înaltă a TB, riscul de dezvoltare TB era mai mare după încheierea TPT, în timp ce în țările cu o povară TB redusă/moderată, TPT a oferit protecție pe un termen mai lung din punct de vedere al reducerii mortalității și morbidității prin TB. Potrivit unor studii recente efectuate în perioada de aplicare pe scară largă a TARV, chiar și în țările cu o povară înaltă a TB, TPT a oferit același grad de protecție pe termen lung ca și în regiunile unde povara TB e scăzută sau moderată.

Curele repetate de TPT pot fi recomandate în cazul persoanelor seropozitive sau HIV-negative care au fost incluse anterior în cura integrală de TPT, dar care ulterior au fost în contact apropiat sau intradomiciliar cu pacienții cu TB. Deoarece rezultatele testelor disponibile în prezent (TCT și IGRA) nu se schimbă din pozitiv în negativ după încheierea tratamentului deplin de TPT, ele nu pot fi utilizate pentru a stabili necesitatea de a repeta tratamentul în cazul unei noi expuneri la TB sau în caz de reinfecție. Astfel, se va analiza atent intensitatea impactului și co-raportul daună-beneficiu când se va decide în privința repetării TPT.

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

### **Riscul dezvoltării rezistenței medicamentoase în rezultatul TPT**

Până în prezent, nu există dovezi calitative care să justifice pertinenta unor astfel de preocupări. În majoritatea cazurilor, principala cauză a rezistenței la medicamente este tratamentul necorespunzător al tuberculozei. Atunci când programele de control al tuberculozei respectă regulile ce țin de TPT, în special la prescrierea TPT doar persoanelor care nu au TB, este puțin probabil ca rezistența la medicamente să crească. Dimpotrivă, TPT poate reduce povara globală a TB și descrește numărul persoanelor care ar putea administra un tratament antituberculos necorespunzător, care poate duce la dezvoltarea și răspândirea TB MDR.

TPT poate fi inițiat doar în cazul în care se exclude boala TB. Însă, este necesară o monitorizare periodică pentru a asigura respectarea regimului TPT și depistarea la timp a simptomelor TB în timpul terapiei. Pe lângă aceasta, este necesară consolidarea supravegherii epidemiologice cu scopul de a identifica rezistența la medicamente în rândul celor care dezvoltă tuberculoza confirmată prin examen microbiologic în timpul sau după finalizarea TPT<sup>12</sup>.

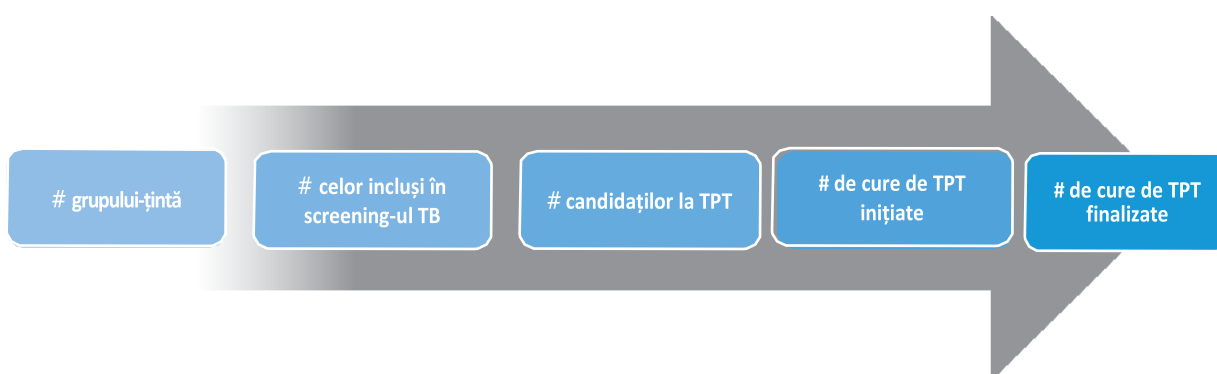
<sup>12</sup> Raportul global despre tuberculoză, 2020. Geneva: Organizația Mondială a Sănătății; 2020. Licență: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

## V. MONITORIZAREA ȘI EVALUAREA

Conținutul acestei secțiuni este pertinent și din punct de vedere al screening-ului și al TPT.

Deoarece multe dintre intervențiile legate de screening-ul sistematic și managementul programatic TPT, în special examinarea contactilor, excluderea diagnosticului de TB și administrarea TPT în cazul PTH, se completează reciproc și implică acoperirea unor grupuri de risc similare, procesele de monitorizare și evaluare trebuie să fie coordonate. Este important să se asigure că toate persoanele care au cel mai mare risc de a dezvolta TB sunt identificate ținut și, atunci când diagnosticul de TB este exclus, acestea beneficiază de TPT cu scopul întăririi stării de sănătate, dar și reducerii poverii TB la nivel de comunitate.

Acest lucru impune necesitatea de a consolida fiecare element al cascadei de asistență medico-sanitară, începând cu identificarea grupurilor-țintă și terminând cu organizarea și implementarea TPT (Figura 6).



**Figura 6. Date statistice esențiale pentru monitorizarea diferitor componente ale screening-ului și ale TPT.**

### Indicatori

Elaborarea indicatorilor reprezintă un element de importanță majoră pentru întregul sistem de înregistrare și raportare. De regulă, acest lucru are loc trimestrial, la nivel regional și național și este corelat cu numărul populației ce urmează a fi monitorizată. Datele privind prestarea serviciilor de screening și de TPT trebuie să fie generalizate cu regularitate și transmise către următorul nivel cu scopul de a monitoriza progresul. Dacă la nivel național se implementează un sistem electronic de înregistrare a datelor nominale, atunci agregarea datelor poate fi realizată la nivel local, cu o anumită periodicitate, în vederea obținerii unui tablou integrat cu privire la eficacitatea programului.

Grație monitorizării continue, managerii de program au posibilitatea de a evalua eficacitatea componentelor de screening pentru depistarea tuberculozei și TPT care se referă la domeniul lor de responsabilitate. Pentru fiecare grup-țintă, se va ține cont de următorii indicatori:

1. Numărul persoanelor ce se conformează criteriilor stabilite pentru screening;
2. Numărul persoanelor incluse în screening (luând în calcul datele statistice separate pentru primul și al doilea screening, după caz);
3. Ponderea de facto a persoanelor incluse în screening din totalul celor care întrunesc criteriile stabilite pentru screening;
4. Numărul de persoane cu diagnostic prezumtiv de TB, care au fost depistate;
5. Numărul de persoane implicate în procesul de diagnosticare;

6. Numărul de persoane diagnosticate cu tuberculoză și stratificare în baza tipului de tuberculoză;
7. Ponderea celor care sunt supuși unui examen de diagnostic și care sunt diagnosticați cu tuberculoză;
8. Numărul necesar de persoane care trebuie supuse screening-ului pentru a depista un caz de tuberculoză;
9. Ponderea pacienților pierduți inițial din monitorizare (numărul celor care NU au început tratamentul și care sunt diagnosticați cu tuberculoză împărțit la numărul celor diagnosticați cu tuberculoză);
10. Rata de succes a tratamentului și mortalitatea (pe baza unei analize standard de cohortă);
11. Numărul de persoane care întrunesc criteriile pentru TPT și cărora li s-a indicat tratament;
12. Numărul de persoane care întrunesc criteriile pentru TPT și care au început tratamentul dat;
13. Rata de acoperire cu TPT;
14. Numărul de persoane care au început cura de TPT și au finalizat cura de TPT;
15. Indicatorul finalizării întregii cure de TPT<sup>13</sup>.

Se vor înregistra următoarele rezultate ale tratamentului:

- **Finalizarea tratamentului (*treatment completion*)** – pacientul a administrat toate dozele prescrise pentru perioada de tratament stabilită, în conformitate cu schema de tratament aleasă (vedeți Tabelul 6, definițiile standard pentru finalizarea unui ciclu complet de TPT).
- **Tratament eșuat (*failed*)** – boala se dezvoltă în orice moment pe parcursul TPT.
- **Deces (*died*)** – decesul persoanei în timpul TPT.
- **Pierdut din supraveghere (*lost to follow-up*)** – persoana care a întrerupt cursul de TPT timp de 7 zile consecutive (după regimul 1HP), timp de patru săptămâni consecutive (omîtând 4 doze) sau mai mult, după regimul 3HP (**Anexa 11**). În ceea ce privește regimurile 3HR, 4R, 6H, 6Lfx<sup>14</sup>, decizia se bazează pe procentul de doze administrate până la momentul întreruperii, după cum este prevăzut în **Anexa 11** și ținând cont de posibilitatea de a finaliza întregul ciclu de TPT în timpul stabilit (adițional, 33% la durata tratamentului), după cum este demonstrat în **Anexa 11**.
- **Întreruperea TPT din cauza toxicității medicamentelor (*TPT discontinuation due to toxicity*)** – la decizia medicului curant, din cauza efectelor secundare sau a interacțiunilor medicamentoase, cu sau fără reluarea sau trecerea la un alt regim de tratament.
- **Rezultat neevaluat (*not evaluated*)** – apare în cazul pierderii documentației medicale, transferului la o altă instituție fără fișa medicală care să indice completarea întregii cure de TPT.

**Tabel 7. Descrierea principalilor indicatori de monitorizare în procesul de realizare a screening-ului sistemic și a TPT.**

<sup>13</sup> Metoda de observare - tratament video-asistat sau direct supravegheat.

<sup>14</sup> Etambutolul sau etionamida pot fi adăugate la regimul de tratament dacă sunt bine tolerate și dacă agentul patogen are o sensibilitate demonstrată la aceste medicamente.



Indicator	Definiție standard	Numărător	Numitor
<b>Rata de acoperire a contactărilor serviciilor de diagnostic (indicator global regional OMS)</b>	Numărul (%) de persoane contacte din focarul de tuberculoză confirmată bacteriologic, care au fost examinate pentru depistarea tuberculozei și a infecției tuberculoase, din numărul total de persoane care întrunesc criteriile stabilite.	Numărul total de persoane contacte din focarul de tuberculoză confirmată bacteriologic, care au fost examinate în cadrul unui control medical complet pentru depistarea tuberculozei și a infecției tuberculoase în perioada de raportare.	Numărul total de persoane contacte din focarul de tuberculoză confirmată bacteriologic în perioada de raportare.
	Screening-ul contactărilor permite identificarea persoanelor care au fost recent expuse la TB și care prezintă un risc înalt de a dezvolta TB. Acesta reprezintă unul dintre cei 10 indicatori-cheie din cadrul strategiei OMS „Stop TB” ( <i>End TB Strategy</i> ).		
<b>Rata de acoperire cu TPT (indicator propus de OMS și UNHLM)</b>	Numărul (%) de persoane care au inițiat TPT din numărul total de persoane care întrunesc criteriile stabilite.	Numărul total de persoane care întrunesc criteriile stabilite pentru indicarea TPT și care au inițiat TPT în perioada de raportare.	Numărul total de persoane care întrunesc criteriile stabilite pentru indicarea TPT în perioada de raportare.
	Acest indicator trebuie să ia în calcul toate persoanele expuse riscului și care întrunesc criteriile pentru TPT. Dezagregarea datelor pe categorii precum persoanele care trăiesc cu HIV (incluși în tratament pentru prima dată sau care deja administrează TARV) sau contactă cu vârsta <5 ani și cei cu vârsta de 5 ani și peste permite raportarea către OMS în scop de monitorizare a indicatorilor țintă ai UNHLM. Dezagregarea datelor pe regimuri TPT înlesnește evaluarea cererii de tratament cu Rifampicinum* de scurtă durată și oferă informații serviciilor de achiziții și de gestionare a lanțului de aprovizionare.		
<b>Finalizarea întregii cure de TPT</b>	Numărul (%) de persoane care au finalizat întreaga cură de TPT din numărul persoanelor care au inițiat TPT	Numărul (%) de persoane care au finalizat întreaga cură de TPT în perioada de raportare.	Numărul total de persoane care au inițiat TPT în perioada de raportare.
	Prezentul indicator contribuie la evaluarea calității punerii în aplicare a MPTPT reieșind din faptul că eficacitatea TPT depinde direct de încheierea întregii cure de tratament. La întocmirea rapoartelor cu includerea celor doi indicatori enunțați anterior, perioada de raportare respectivă trebuie să intervină mai devreme (de exemplu, cu 6 sau 12 luni înainte) pentru ca să rămână timp pentru finalizarea TPT.		

## Caracterul confidențial al datelor

Prestarea serviciilor pentru pacienții cu tuberculoză înseamnă și dezvăluirea unor informații cu caracter personal pentru a fi utilizate de sistemul de sănătate. În procesul de prelucrare a informațiilor cu caracter personal, se va respecta cu strictețe principiul confidențialității, în conformitate cu prevederile codului de etică profesională. Vă rugăm să consultați Legea nr. 133 din 08.07.2011 privind protecția datelor cu caracter personal aprobată de Parlamentul Republicii Moldova pentru a asigura confidențialitatea datelor cu caracter personal.<sup>15</sup>

## VI. ASPECTE ETICE

De regulă, doar aproximativ 5-10% dintre cei infectați cu *M. tuberculosis* vor dezvolta tuberculoză la un moment dat în decursul vieții lor. Riscul de trecere graduală a ITB în forma clinică a tuberculozei este mult mai mare în cazul anumitor grupuri de populație, așa precum PHT, copiii de vârstă fragedă și persoanele care s-au infectat recent. În timpul tratamentului, întotdeauna există riscul apariției efectelor secundare ale medicamentelor și, prin urmare, este esențială

<sup>15</sup> Linkul la documentul disponibil pe pagina web: [https://www.legis.md/cautare/getResults?doc\\_id=129123&lang=ru#](https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=129123&lang=ru#).

conștientizarea legăturii dintre riscul individual și beneficiile TPT, fapt ce contribuie la luarea unei decizii informate.

- Nu se recomandă efectuarea unui screening aleatoriu la nivel național pentru TB și prescrierea irațională a TPT.

Orice eveniment ce implică testarea de rutină și tratament trebuie să fie ținut, astfel încât să cuprindă doar acele grupuri care prezintă un risc clar de evoluție de la ITB la tuberculoză forma clinică.

- Urmarea cursului de TPT nu este obligatorie.

TPT se indică persoanelor care nu sunt bolnave de tuberculoză și care nu răspândesc agentul patogen. Această diferență principală față de tratarea tuberculozei schimbă obligațiile etice care apar inevitabil atunci când o astfel de patologie pune în pericol atât sănătatea persoanei afectate, cât și a comunității în general. Prin urmare, decizia de a urma sau de a se abține de la TPT trebuie să fie întotdeauna asociată cu alegerea personală, cu informații complete și lipsa oricărei constrângeri. Persoanele cărora li s-a propus să urmeze un curs de TPT trebuie să aibă posibilitatea de a renunța la acest serviciu sau de a întrerupe TPT deja început. Întotdeauna la baza prestării serviciului dat trebuie să fie puse drepturile omului și atitudinea respectuoasă față de acesta. Lipsa riscului direct de transmitere a ITB coroborată cu limitarea libertății de mișcare a unei persoane cu ITB care refuză tratamentul reprezintă un lucru care în contradicție cu normele morale și etice.

- Este necesar ca persoana să exprime acordul clar pentru a fi inclusă într-un curs de TPT.

Legea Republicii Moldova Nr. 263-XVI din 27 octombrie 2005 cu privire la drepturile și responsabilitățile pacientului, aprobată de Parlamentul Republicii Moldova prevede în articolul 13 consimțământul și modul de perfectare a acordului informat sau a refuzului benevol la intervenția medicală.<sup>16</sup>

(1) O condiție obligatorie premergătoare intervenției medicale este consimțământul pacientului, cu excepția cazurilor prevăzute de prezenta lege.

(2) Consimțământul pacientului la intervenția medicală poate fi oral sau scris și se perfectează prin înscrierea în documentația medicală a acestuia, cu semnarea obligatorie de către pacient sau reprezentantul său legal (ruda apropiată) și medicul curant. Pentru intervențiile medicale cu risc sporit (caracter invaziv sau chirurgical), consimțământul se perfectează obligatoriu, în formă scrisă, prin completarea unui formular special din documentația medicală, denumit acord informat. Lista intervențiilor medicale care necesită perfectarea acordului informat în formă scrisă și modelul formularului respectiv se elaborează de către Ministerul Sănătății.

(3) Acordul informat trebuie să conțină în mod obligatoriu informația, expusă într-o formă accesibilă pentru pacient, cu privire la scopul, efectul scontat, metodele intervenției medicale, riscul potențial legat de ea, posibilele consecințe medico-sociale, psihologice, economice etc., precum și privind variantele alternative de tratament și îngrijire medicală.

- Din perspectiva respectării drepturilor omului, consilierea pre-TPT este de o importanță majoră.

Acordul informat implică o comunicare eficientă și corespunzătoare cu privire la posibilele incertitudini, dar și perspectivele de aplanare a riscurilor (adesea, incertitudinea care apare este din cauza riscului de reinfectare). Asistenții medicali și alți lucrători medicali din prima linie pot fi formați pentru a putea consulta comunitatea cu privire la TPT, opțiunile de terapie și interpretarea rezultatelor testelor pentru ITB sau TB activă. Pe lângă beneficiile și riscurile la nivel personal, membrii familiei și membrii comunității trebuie, de asemenea, să fie instruiți cu privire la consecințele legate cu întreruperea TPT.

<sup>16</sup> Linkul la documentul publicat pe pagina web: [https://www.legis.md/cautare/getResults?doc\\_id=129085&lang=ru#](https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=129085&lang=ru#).

**a) Screening-ul obligatoriu pentru depistarea tuberculozei la punctele de trecere a frontierei și într-o serie de alte circumstanțe**

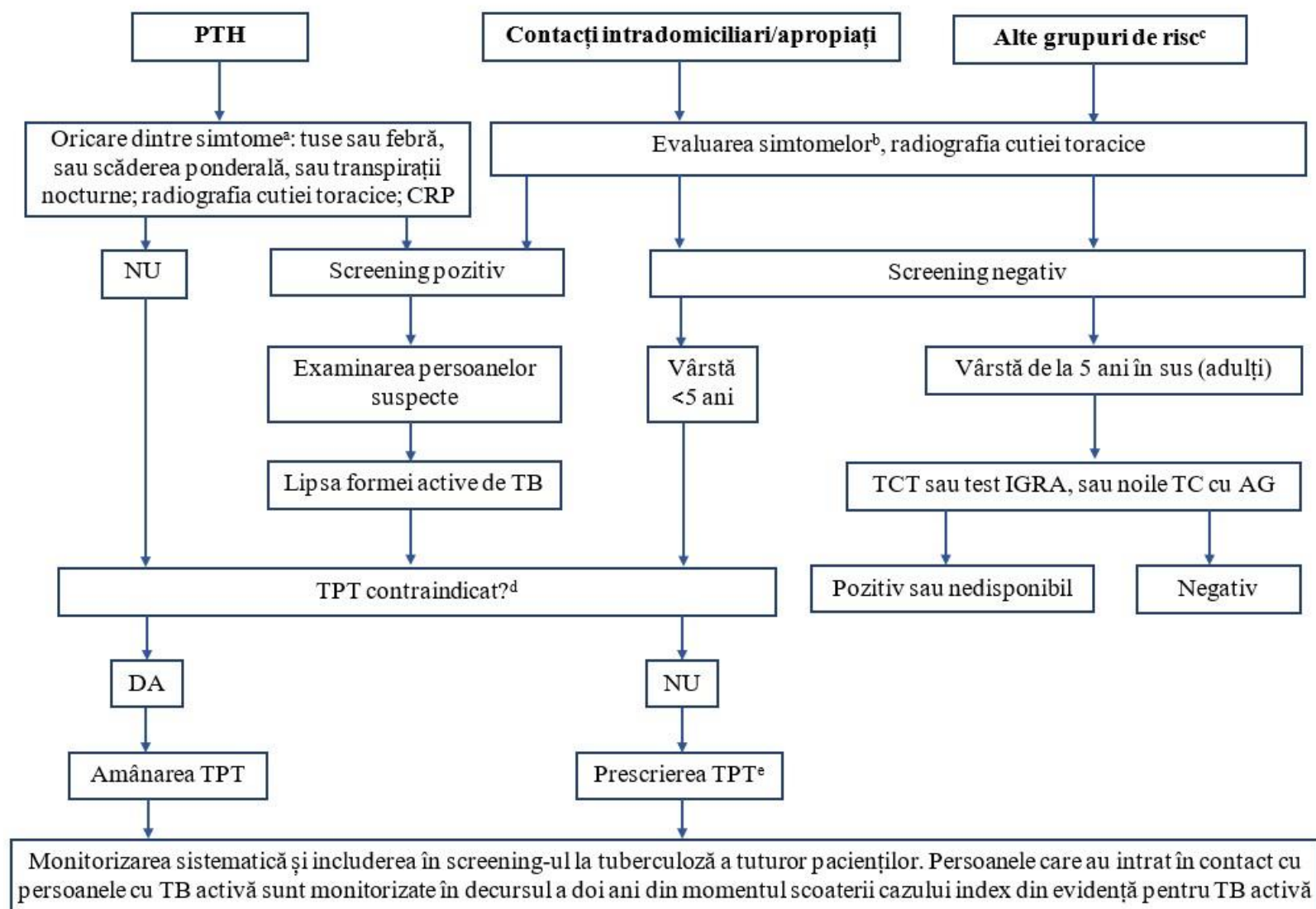
*Migranții* care sunt incluși în screening-ul pentru depistarea TB pot fi, de asemenea, examinați în mod automat pentru ITB. Examinarea în masă pentru ambele afecțiuni urmărește drept scop acordarea de îngrijiri medicale adecvate și nu ar trebui să implice niciodată deportarea sau refuzul intrării într-o țară. Deoarece ITB indică un potențial risc pe viitor pentru un grup mic minoritar al populației, decizia de excludere sau de amânare a proceselor migraționale doar reieșind din prezența infecției este nejustificată și lipsită de etică. Statutul unei persoane (testul pozitiv la ITB sau înrolarea în TPT) nu ar trebui să afecteze procesul de autorizare a imigrării.

*Lucrătorii medicali* reprezintă un grup cu risc ridicat de infectare și/sau îmbolnăvire cu TB atunci când măsurile de control al infecției sunt ineficiente. Lucrătorii medicali au dreptul de a lucra într-un mediu sigur, cu respectarea cerințelor profesionale, astfel încât să reducă la minimum riscul de vătămare a persoanelor pe care le îngrijesc. Orice raționament cu privire la instituirea unui screening obligatoriu trebuie să ia în considerare nu doar povara pe care o reprezintă pentru lucrătorii medicali, ci și potențialele riscuri pentru alte persoane. Acțiunile întreprinse trebuie să evalueze nu doar probabilitatea de transmitere (de exemplu, atunci când lucrătorii medicali și pacienții se află în staționar sau ambulator fiind expuși unui risc crescut de contagiere), ci și gradul de afectare a sănătății pacienților din cauza dezvoltării tuberculozei (în special la pacienții imunocompromiși). Orice decizie în favoarea screening-ului periodic al ITB și/sau tuberculozei în rândul lucrătorilor din domeniul sănătății trebuie să se bazeze întotdeauna pe date de înaltă calitate cu privire la riscul de transmitere, precum și beneficiile pentru lucrătorii medicali și alte persoane afectate.

## VII. BIBLIOGRAFIE

1. Esmail H et al. The ongoing challenge of latent tuberculosis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2014;369(1645):20130437. doi: 10.1098/rstb.2013.0437.
2. Final report on implementation of the Tuberculosis Action Plan for the WHO European Region 2016–2020. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/337926>.
3. Furin J, Cox H, Pai M. Tuberculosis Seminar. *Lancet* 2019; 393:1642–56. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30308-3.
4. Global Tuberculosis Report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/data>.
5. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015 (Res. WHA67.1). In: Sixty-seventh World Health Assembly, Geneva, 19–24 May 2014. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/162760>.
6. Gonzalez Fernandez L et al. New opportunities in tuberculosis prevention: implications for people living with HIV. *JIAS* 2020, 23:e25438. <https://doi.org/10.1002/jia2.25438>.
7. Kruk A, Gie R, Schaaf H, Marais B. Symptom-Based Screening of Child Tuberculosis Contacts: Improved Feasibility in Resource-Limited Settings. *Pediatrics* 2008;121:e1646-1652. <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/121/6/e1646>. doi:10.1542/peds.2007-3138.
8. Lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis of active tuberculosis in people living with HIV – Policy update. Geneva: World Health Organization; 2019 (WHO/CDS/TB/2019.16).
9. Political declaration of the high-level meeting of the General Assembly on the fight against tuberculosis (A/RES/73/3). New York: United Nations; 2018. <https://undocs.org/en/A/RES/73/3>.
10. Roadmap to implement the tuberculosis action plan for the WHO European Region 2016–2020: towards ending tuberculosis and multidrug-resistant tuberculosis. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2016. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/329486>.
11. Ross J et al. Isoniazid preventive therapy plus antiretroviral therapy for the prevention of tuberculosis: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *The Lancet HIV* 21(1) Jan 2021. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(20\)30299-X](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(20)30299-X).
12. Systematic screening for active tuberculosis. Principles and recommendations. Geneva: World Health Organization; 2013 (WHO/HTM/TB/2013.04).
13. Transforming our world: the 2030 Agenda for Sustainable Development (A/RES/70/1). New York: United Nations; 2015. <https://undocs.org/en/A/RES/70/1>.
14. Tuberculosis action plan for the WHO European Region 2016–2020. EUR/RC65/17 Rev.1. Regional Committee for Europe, 65th session. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2015. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/337750>.
15. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240002906>.
16. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 1: prevention - tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331525>.
17. WHO consolidated guidelines on tuberculosis Module 2: Screening – Systematic screening for tuberculosis disease. Geneva: World Health Organization; 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240022676>.
18. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 2: screening - systematic screening for tuberculosis disease. Geneva: World Health Organization; 2021. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/340256>.
19. World Health Organization. Screen TB toolkit. [https://wpro.shinyapps.io/screen\\_tb/](https://wpro.shinyapps.io/screen_tb/).

## Algoritmul screening-ului tuberculozei și TPT în cazul grupului de risc cu indicații pentru TPT



<sup>a</sup> Dacă copilul are <10 ani, oricare dintre simptome (tuse sau febră) sau a intrat în contact cu un pacient cu tuberculoză, sau are o pierdere ponderală raportată sau confirmată de >5% de la ultima vizită, sau o pauză în dezvoltare pe curba de creștere, sau un raport greutate-vârstă cu valorile scorului Z de <-2.

Bebeluşii cu vârsta <1 an cu HIV asimptomatic sunt trataţi pentru ITB doar dacă sunt contacţi intradomiciliari ai unui pacient cu TB. În baza rezultatelor testului TCT sau IGRA, este posibilă identificarea cercului de persoane care trăiesc cu HIV, pentru care tratamentul preventiv va avea cel mai pronunţat efect terapeutic. Se recomandă ca PTH care urmează un tratament antiretroviral să facă o radiografie cutiei toracice anterior iniţierii tratamentului pentru ITB.

<sup>b</sup> Oricare dintre simptome: tuse, febră, transpiraţii nocturne, hemoptizie, pierdere ponderală, dureri în regiunea cutiei toracice, dispnee sau oboseală. Copiii asimptomatici mai mici de 5 ani nu trebuie să prezinte anorexie, inapetenţă, întârzieri în dezvoltare, activitate redusă sau pierderea interesului pentru joacă.

<sup>c</sup> Personalul şi deţinuţii, lucrătorii din domeniul sănătăţii cu un risc sporit de infectare cu tuberculoză, persoanele care încep tratamentul cu inhibitori FNT, persoanele pe dializă, persoanele care se pregătesc pentru transplant de organe sau de măduvă osoasă, persoanele care nu au un loc stabil de trai, persoanele care consumă droguri, migranţii interni şi externi, lucrătorii care au avut contact cu pulbere de siliciu (dioxid de siliciu) atunci când au dezvoltat silicoză (A se vedea Tab. 2).

<sup>d</sup> Inclusiv hepatite acute sau cronice; neuropatie periferică (la administrarea de Isoniazidum\*); consumul regulat şi excesiv de alcool. Sarcina sau tuberculoza în anamneză nu constituie contraindicaţii.

<sup>e</sup> Alegerea regimului de tratament se bazează pe vârstă, tulpină (sensibilă sau nu la medicamente), riscul de toxicitate, disponibilitatea mijloacelor necesare şi preferinţe.

## Opțiuni disponibile privind tratamentul preventiv al tuberculozei

	6H	3HP	3HR	4R	1HP	H + B6 + CPT (Q-TIB) <sup>f</sup>
<b>Medicamente antituberculoase</b>	Isoniazidum*	Isoniazidum* + Rifapentinum*	Isoniazidum* + Rifampicinum*	Rifampicinum*	Isoniazidum* + Rifapentinum*	Isoniazidum* + Pyridoxinum + Sulfamethoxazolom + Trimethoprimum (doar pentru PTH)
<b>Durata (luni)</b>	6	3	3	4	1	6
<b>Interval</b>	Zilnic	Zilnic	Zilnic	Zilnic	Zilnic	Zilnic
<b>Doze</b>	182	12	84	120	28	182
<b>Numărul zilnic de comprimate luate pentru fiecare doză<sup>a</sup></b>	1 (182)	9 doze unice (108)	3 (252)	2 (240)	5 (140)	1 (182)
<b>Copii</b>	Toate grupele de vârstă; forme de dozare adecvate copiilor (mărunțite) disponibile; preferință pentru copiii HIV+ care iau LPV-RTV, NVP sau DTG	≥ 2 ani; lipsa formelor de dozare adaptate copiilor	Toate grupele de vârstă; Sunt disponibile forme de dozare adaptate copiilor (mărunțite) și sunt recomandate persoanelor cu greutatea de până la 25 kg	Toate grupele de vârstă; fără forme de dozare prietenoase copiilor, fără forme de dozare pentru sugari cu greutatea <8 kg	> 12 ani, fără doză de Rifapentinum* pentru persoanele sub 13 ani	Toate grupele de vârstă; necesitatea ruperii unei tablete crestate pentru adulți (lipsa comprimatelor potrivite pentru copii în doze mai mici)
<b>Femei însărcinate</b>	Sigur de utilizat <sup>c</sup>	Necunoscut	Sigur de utilizat <sup>c, d</sup>	Poate fi sigur în pofida lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea, în special la această populație	Necunoscut	Sigur de utilizat; preferință acordată persoanelor cu HIV
<b>Interacțiuni cu TARV<sup>b</sup></b>	Fără restricții	Contraindicat: toți IP, NVP/NNRTI, TAF Utilizare: TDF, EFV (600 mg), DTG <sup>e</sup> , RAL <sup>e</sup>	Contraindicat: toate IP, NVP/majoritatea NNRTI Utilizați cu precauție: TAF Selectați doza: DTG, RAL Utilizare: TDF, EFV (600 mg)	Contraindicat: toți IP, NVP/majoritatea INNRT, TAF Selectați doza: DTG, RAL Utilizare: TDF, EFV (600 mg)	Contraindicat: toți IP, NVP/majoritatea INNRT, TAF Utilizare: TDF, EFV (600 mg), DTG <sup>e</sup> , RAL <sup>e</sup>	Fără restricții
<b>Toxicitate</b>	Hepatotoxicitate (mai mare), neuropatie periferică, erupție cutanată, tulburare gastro-intestinală (GI)	Sindrom asemănător virusului gripal, reacții de hipersensibilitate, tulburări gastro-intestinale,	Reacții de hipersensibilitate, hepatotoxicitate (mai mică), erupții cutanate, tulburări gastro-intestinale, hipoprotrombinemie, culoare portocalie	Erupții cutanate, tulburări gastro-intestinale, hepatotoxicitate (mai mică), hipoprotrombinemie, nuanță	Hepatotoxicitate (mai mare), reacție de hipersensibilitate, erupție cutanată, tulburări	Hepatotoxicitate, erupții cutanate, tulburări gastro-intestinale



	6H	3HP	3HR	4R	1HP	H + B6 + CPT (Q-TIB) <sup>f</sup>
		culoarea portocalie a lichidelor fiziologice, erupții cutanate, hepatotoxicitate (mai mică)	lichidelor fiziologice	portocalie a lichidelor fiziologice	gastro-intestinale, nuanță portocalie a lichidelor fiziologice	
<b>Absorbție</b>	Cel mai bine se absoarbe pe stomacul gol; reducerea cu până la 50% a concentrației de vârf atunci când se consumă alimente grase	Biodisponibilitatea Rifapentinum* orale este de 70% (nu HP); concentrația maximă crește atunci când este administrată cu alimente	Absorbția rapidă a Rifampicinum*, dar poate fi încetinită sau redusă de mesele bogate în grăsimi	La fel ca 3CP	La fel ca 6H	

**Notă:** B6 = Pyridoxinum, CPT = Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum, DTG = Dolutegavirum, EFV = Efavirenzum\*, H = Isoniazidum\*, LPV-RTV = Lopinavirum + Ritonavirum, NNRTI = inhibitor non-nucleozidic al reverstranscriptazei, NVP = Nevirapinum\*, P = Rifapentinum\*, PI = inhibitori de protează, R = Rifampicinum\*, RAL = Raltegravirum\*, TAF = Tenofovirum alafenamidum\*, TDF = Tenofoviri disoproxili fumaras.

<sup>a</sup> Numărul sumar de pastile per adult. Forme farmaceutice medii existente: H-300 mg, R-300 mg/150 mg, P-150 mg.

<sup>b</sup> În cazul femeilor care trăiesc cu HIV (inclusiv cele care sunt HIV-negative), care urmează un TPT pe bază de Rifampicinum\* și care administrează contraceptive orale, este necesară asigurarea cu metode contraceptive de barieră suplimentare pentru prevenirea sarcinii.

<sup>c</sup> Rezultatele unui studiu randomizat relevă existența unui risc sporit de rezultate negative ale sarcinii la mamele care administrează Isoniazidum\* în perioada de gestație; totuși, o serie de alte studii sugerează beneficii ale tratamentului preventiv cu Isoniazidum\*; prin urmare, se va utiliza cu prudență.

<sup>d</sup> Au fost raportate cazuri de hemoragie pe fond de hipoprotrombinemie la bebeluși și mame, ca urmare a administrării Rifampicinum\* la termenii avansați ai sarcinii. Prin urmare, se recomandă administrarea vitaminei K atât pentru mamă, cât și pentru copil în perioada post-partum, în cazul în care Rifampicinum\* este utilizată în ultimele câteva săptămâni de sarcină (FDA).

<sup>e</sup> Se indică faptul că interacțiunile medicamentoase au fost studiate la adulți, dar nu și la copii; se aplică adulților care iau doar DTG sau RAL.

<sup>f</sup> Această combinație de medicamente sub formă de pastile poate fi luată în calcul drept alternativă pentru persoanele care trăiesc cu HIV atunci când nu sunt accesibile regimurile de scurtă durată pe bază de Rifampicinum\*, există interacțiuni între medicamente sau se lucrează la introducerea treptată a tratamentului pe scară largă. Medicamentul se prezintă sub formă de pastile, cu o linie trasată pe mijloc. Prin urmare, în cazul în care doza necesară reprezintă o treime din forma farmaceutică pentru adulți, aceste medicamente antituberculoase combinate cu doze fixe nu poate fi utilizată la tratarea copiilor cu HIV și care au vârsta sub cinci ani.



## Principalele etape ale procesului de excludere a diagnosticului de tuberculoză și potențiala prescriere a TPT

	Adulții și adolescenții care trăiesc cu HIV <sup>b</sup>	Copii care trăiesc cu HIV <sup>a</sup>	Contactii intradomiciliari/ apropiați (HIV-negativi) cu pacienții TB	Grupuri de risc clinic
<b>Screening pe baza simptomelor clinice</b>	Tuse, febră, pierdere ponderală sau transpirații nocturne	Puțin adaugă sau deloc nu adaugă în greutate, tuse sau febră, contact cu un pacient TB în anamneză, nivel scăzut de activitate, transpirații nocturne	Tuse de orice durată, hemoptizii, scădere în greutate, febră, dureri în regiunea toracică, dificultăți de respirație și oboseală	
<b>Frecvența screening-ului pentru depistarea simptomelor</b>	La fiecare vizită într-o instituție medicală sau întrevedere cu un lucrător medical.			
<b>Proteina C reactivă</b>	Test CRP cu valoare limită > 5 mg/L, în special pentru persoanele care nu administrează TARV	Nu se recomandă		
<b>Radiografia cutiei toracice</b>	O măsură opțională, dar de dorit a fi efectuată. Poate fi efectuată PTH și care administrează TARV, adolescenților și adulților asimptomatici care au fost în contact cu pacienți TB și grupurilor de risc conform criteriilor clinice, dacă există infrastructura necesară, specialiști calificați și sistemul de sănătate dispune de capacități.			
<b>Testarea diagnostică pentru tuberculoză în cazul rezultatelor pozitive ale screening-ului</b>	OMS recomandă utilizarea unor instrumente de diagnostic rapid (cum ar fi Xpert MTB/Rif sau un test de urină (LF-LAM) dacă diagnosticul este efectuat la PTH grav bolnave) sau aplicarea recomandărilor ghidurilor naționale.			
<b>Test la ITB (TCT, IGRA sau noi teste cutanate bazate pe antigeni)</b>	Nu este necesar pentru PTH și copiii sub cinci ani care au fost în contact cu un pacient cu TB. Atunci când sunt utilizate în cadrul altor grupuri țintă, aceste teste pot reduce numărul de cazuri de indicare nejustificată a unui astfel de tratament la persoanele neinfectate (de exemplu, în zonele cu o prevalență scăzută a infecției tuberculoase). Lipsa testelor nu trebuie să fie o barieră în calea oferirii TPT persoanelor care au nevoie de el.			
<b>Contraindicații pentru TPT</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatită activă (acută și cronică), consum regulat și excesiv de alcool și simptome de neuropatie periferică.</li> <li>• Utilizarea concomitentă a altor medicamente hepatotoxice (ca de exemplu, nevirapina).</li> <li>• Hipersensibilitate la TPT în anamneză.</li> </ul>			
<b>Consultare</b>	Informații despre ITB, necesitatea unui TPT, programul eliberării medicamentelor, suport pentru aderență și vizite ulterioare, avantajele finalizării unei cure complete de tratament, evenimentele adverse, acțiuni de întreprins în cazul apariției simptomelor de TB sau a evenimentelor adverse.			

<sup>a</sup> Screening-ul copiilor și al femeilor însărcinate sau care alăptează poate fi incorporat la diferite niveluri ale asistenței medicale (de exemplu, servicii de ocrotire a sănătății mamei și a copilului și de imunizare, clinici pentru copii, centre de sprijin în nutriție).

<sup>b</sup> În ceea ce privește persoanele care trăiesc cu HIV, toate etapele enumerate anterior trebuie să fie asigurate în prezența unor modele de prestare a unor servicii integrate pentru persoanele care trăiesc cu HIV. Activitățile legate de depistarea activă a cazurilor și TPT trebuie să fie parte integrantă a pachetului de servicii medicale pentru PTH.

<sup>c</sup> Testul pentru CRP poate avea un rol important în excluderea tuberculozei înainte de inițierea TPT, ceea ce e esențial pentru această grupă de populație și necesită realizarea testului cu cea mai mare valoare predictivă negativă posibilă. Un test CRP cu o valoare limită > 5 mg/L are o valoare predictivă negativă (99,8%) atunci când este utilizat în rândul pacienților în condiții de ambulatoriu, care nu administrează tratamentul antiretroviral, în condiții de prevalență de 1% a TB.

## Dozele recomandate de medicamente pentru tratamentul preventiv al tuberculozei

Tratament	Doze în funcție de vârstă și interval de greutate					
<b>Monoterapie de 6 sau 9 luni cu Isoniazidum* zilnică (6H, 9H)<sup>a</sup></b>	Vârsta 10 ani+: 5 mg/kg/zi Vârsta <10 ani: 10 mg/kg/zi (interval 7–15 mg)					
<b>Tratament zilnic de patru luni cu Rifampicinum* (4R)</b>	Vârsta 10 ani+: 10 mg/kg/zi Vârsta <10 ani: 15 mg/kg/zi (interval 10–20 mg)					
<b>Tratament zilnic de trei luni cu Rifampicinum* plus Isoniazidum* (3HR)</b>	Isoniazidum*: Vârsta 10 ani+: 5 mg/kg/zi Vârsta <10 ani: 10 mg/kg/zi (interval 7–15 mg) Rifampicinum*: Vârsta 10 ani+: 10 mg/kg/zi Vârsta <10 ani: 15 mg/kg/zi (interval 10–20 mg)					
<b>Tratament săptămânal de trei luni cu Rifapentinum* plus Isoniazidum* în doză mare (12 doze) (3HP)</b>	Vârsta 2–14 ani <sup>d</sup>					
	<i>Forma farmaceutică</i>	10–15 kg	16–23 kg	24–30 kg	31–34 kg	> 34 kg
	Isoniazidum* 100 mg <sup>b</sup>	3	5	6	7	7
	Rifapentinum* 150 mg	2	3	4	5	5
	Isoniazidum* + Rifapentinum* CDFMA (150 mg/150 mg) <sup>c</sup>	2	3	4	5	5
	Vârsta >14 ani <sup>d</sup>					
	<i>Forma farmaceutică</i>	30–35 kg	36–45 kg	46–55 kg	56–70 kg	> 70 kg
	Isoniazidum* 300 mg	3	3	3	3	3
	Rifapentinum* 150 mg	6	6	6	6	6
	Isoniazidum* + Rifapentinum* CDFMA (300 mg/300 mg) <sup>c</sup>	3	3	3	3	3
<b>Tratament zilnic de o lună cu Rifapentinum* plus Isoniazidum* (28 de doze) (1 HP)</b>	Vârsta ≥13 ani (indiferent de intervalul de greutate) Isoniazidum* 300 mg/zi Rifapentinum* 600 mg/zi					
<b>Tratament zilnic de șase luni cu Levofloxacinum (tratament preventiv pentru TB MDR)</b>	Vârsta >14 ani, se ține cont de greutatea corporală: <46 kg - 750 mg/zi; >45 kg - 1 g/zi Vârsta <15 ani (interval aproximativ 15–20 mg/kg/zi) în funcție de greutatea corporală: 5-9 kg: 150 mg/zi; 10-15 kg: 200-300 mg/zi 16–23 kg: 300–400 mg/zi 24-34 kg: 500-750 mg/zi					
<p><sup>a</sup> Preparatul medicamentos care conține 300 mg Isoniazidum* + 25 mg Pyridoxinum + 800 mg Sulfamethoxazolom + 160 mg Trimethoprimum (cu linie mediană) reprezintă regimul alternativ pentru persoanele care trăiesc cu HIV, cărora le este indicată monoterapia cu Isoniazidum* (1 comprimat pe zi pentru adulți, jumătate de comprimat pentru copiii cu vârsta peste 5 ani și un sfert de comprimat pentru copiii cu vârsta &lt; 5 ani).</p> <p><sup>b</sup> Este permisă utilizarea formei farmaceutice de 300 mg pentru a reduce numărul zilnic de comprimate administrate.</p> <p><sup>c</sup> Vor fi puse la dispoziție în curând.</p> <p><sup>d</sup> Dozele pot diferi de la adulți la copii în caz de coincidență parțială a intervalelor de greutate.</p> <p><sup>e</sup> Copiii pot administra Levofloxacinum 100 mg sub formă de comprimate dispersabile.</p>						

### Tratamentul preventiv al tuberculozei realizat pe deplin

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

<sup>a</sup> 90% din numărul dozelor recomandate.  
<sup>b</sup> În cazul în care Ethambutolum sau Ethionamidum\* sunt bine tolerate și s-a dovedit sensibilitatea agentului patogen la aceste medicamente, ele pot fi introduse în schema de tratament.

### Posibile reacții adverse la medicamentele incluse în TPT

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

## Sumar cu privire la reacțiile adverse și stoparea TPT din cauza apariției reacțiilor adverse

Schema de tratament	Subiecții studiului care au fost incluși în reviuul sistematic	Proporția mediană a subiecților studiului care au prezentat evenimente adverse (minimum - maximum)
<b>Orice eveniment advers</b>		
6H <sup>a</sup>	1098	36.1% (6-63.4%)
9H	4482	17.6% (0.18-71.8%)
3HP	4991	11.5% (1.9-41.5%)
3-4R	838	20.0% (0.2-57.4%)
3-4HR	745	29.7% (12.2-41.3%)
<b>Evenimente adverse de gradul III și IV <sup>b</sup></b>		
6H	880	8.2% (0.0-12.0%)
9H	4714	3.3% (0.0-6.5%)
3HP	5787	6.0% (1.3-8.9%)
3-4R	788	1.7% (1.7-2.1%)
3-4HR	1023	2.3% (lipsește)
<b>Renunțarea la studiu din cauza evenimentelor adverse</b>		
6H	1738	3,8% (0,0-12,0%)
9H	5304	6,4% (0,0-16,8%)
3HP	5993	1,7% (0,5-4,9%)
3-4R	846	2,8% (1,7-10,1%)
3-4HR	1797	2,2% (0,0-7,3%)

<sup>a</sup> H – Isoniazidum\* R – Rifampicinum\* P – Rifapentinum\*

<sup>b</sup> Evenimentele adverse de gradul III sunt importante din punct de vedere medical, dar nu prezintă o amenințare iminentă pentru viață. Evenimentele adverse de gradul IV pun viața în pericol.

**Managementul clinic al pacientului în caz de apariție a evenimentelor adverse pe durata tratamentului cu Isoniazidum\* și Rifampicinum\***

Tipul EA	Nu este necesară anularea preparatelor antituberculoase	Este necesară anularea preparatelor antituberculoase	Reluarea administrării preparatelor antituberculoase
<b>Hepatită medicamentoasă</b>	În primele săptămâni de tratament poate apărea o creștere asimptomatică temporară a concentrației transaminazelor serice	Semne de insuficiență hepatică acută: vomă persistente, stare mentală alterată și semne de hemoragie.	După eliminarea hepatitei, se permite reluarea atât treptată, cât și deplină a regimului anterior. Totuși, în cazul în care hepatita a decurs în formă severă și pune în pericol viața și nu există alte precondiții pentru apariția acesteia (consumul de alcool, infecții virale), se va examina oportunitatea schimbării regimului.
<b>Reacții cutanate</b>	Prurit în absența sau prezența unei erupții cutanate nesemnificative. Se permite tratamentul simptomatic cu antihistaminice și se continuă TPT.	Erupție cutanată abundentă însoțită de prurit sau semne de leziuni ale mucoaselor, hipotensiune arterială: 40-60 mg/zi Prednisolonum per os până la obținerea efectului pozitiv, cu reducerea treptată a dozei de medicament reieșind din eficacitatea clinică a acestuia.	În cazul unei reacții acute, dacă există suspiciuni că medicamentul a provocat aceste simptome, acesta va fi anulat și se va examina oportunitatea introducerii unei scheme alternative de tratament.
		Persoanele cu pelagra indusă de administrarea Isoniazidum* se pot recupera complet după ce renunță la Isoniazidum* și administrează doze mari de Nicotinamidum, 300 mg/zi timp de 3-4 săptămâni.	
<b>Neuropatie periferică</b>	În scopuri de profilaxie a neuropatiei periferice, se va administra Pyridoxinum (Vitamina B6), 10-25 mg/zi sau complexul de vitamine B. Dacă se confirmă diagnosticul de neuropatie periferică, doza de Pyridoxinum trebuie crescută la 100-200 mg/zi.		
<b>Tulburări gastro-intestinale pe fond de administrare de Rifampicinum* (dureri abdominale, greață, vomă)</b>	Dacă simptomele sunt ușoare, de regulă, astfel de reacții dispar de la sine. Și atunci, este suficient doar de a calma pacientul.	Severitatea simptomelor crește riscul de întrerupere a tratamentului. Se va opri administrarea Rifampicinum* (de la trei până la patru doze), se vor administra preparate care ameliorează simptomele (de exemplu, Metoclopramidum (medicament antiemetic) sau, ca soluție de ultimă instanță, Rifampicinum* va fi administrată cu o cantitate mică de alimente.	
<b>Slăbiciune</b>	Este necesar de a liniști pacientul		
<b>Colorația lichidelor fiziologice în roșu sau portocaliu</b>	Este necesar de a liniști pacientul		

## Managementul clinic al pacientului în caz de apariție a evenimentelor adverse pe durata tratamentului 3HP

Evenimente adverse	Înteruperea tratamentului și analizarea posibilității reluării acestuia cu condiția respectării măsurilor de precauție	Înteruperea tratamentului și refuzul de reluare a acestuia
<b>Sindrom asemănător virusului gripal (episoade recurente de febră, frisoane și stare de rău, în unele cazuri, însoțite de dureri de cap, amețeli și dureri de oase)</b>	Dacă evenimentul advers prezintă un caracter moderat și nu evoluează, atunci schema de tratament poate fi continuată, cu condiția monitorizării îndeaproape a stării pacientului	La apariția simptomelor de intensitate moderată și înaltă, este necesar de a analiza opțiunile alternative de TPT, fără utilizarea Rifampicinum* (spre exemplu, 6H)
<b>Creșterea febrei în timpul administrării medicamentului – unicul simptom</b>	Dacă temperatura corpului rămâne sub 39° C, tratamentul poate fi reluat, însă dacă temperatura corpului crește din nou, este necesară întreruperea tratamentului	În cazul temperaturii care depășește 39° C, după un alt episod de febră, în legătură cu administrarea medicamentelor
<b>Greață persistentă, vomă frecventă și/sau scaun moale, apos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Administrarea de medicamente antiemetice și antidiareice</li> <li>• După înlăturarea simptomelor, se permite reluarea regimului de tratament 3HP, cu respectarea măsurilor de precauție</li> </ul>	În caz de greață, vărsături, diaree, este necesară o hidratare intensă
<b>Reacții cutanate</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erupții difuze (fără vezicule)</li> <li>• Erupții difuze (număr mic de vezicule)</li> </ul>	La apariția leziunilor extinse și severe / ulcerărilor mucoasei/sindromului Stevens-Johnson sau în cazul necrolizei toxice epidermice, este necesară consultația specialistului și prescrierea unui tratament cu steroizi
<b>Alte reacții de hipersensibilitate (hipotenzie, bronhospasm puternic, conjunctivită, trombocitopenie)</b>	Evaluarea, din punct de vedere clinic, a gravității simptomelor și, în cazuri dificile, analizarea posibilității de prescriere a opțiunilor alternative de TPT, fără administrarea Rifampicinum* (6H)	
<b>Hepatită (primele simptome: slăbiciune, oboseală, lipsa poftei de mâncare, greață persistentă)</b>	ALT/AST depășește de 5 ori și mai mult limita de sus a normei – în absența simptomelor	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ALT/AST depășește de 5 ori și mai mult limita de sus a normei – în absența simptomelor</li> <li>• ALT/AST depășește de 3 ori și mai mult limita de sus a normei – în prezența simptomelor</li> </ul>
<b>Psihoză</b>	Evaluarea stării psihice a pacientului, terapie cu antipsihotice, piridoxină	Din cauza administrării Isoniazidum*
<b>Convulsii</b>	Încetarea administrării dozelor de Isoniazidum* în vederea înlăturării convulsiilor și identificarea posibilelor cauze ale acestora	Din cauza administrării Isoniazidum*

**Cele mai frecvent întâlnite interacțiuni medicamentoase dintre Isoniazidum\* și Rifampicinum\***

Clasa preparatelor medicamentoase	Exemple	Isoniazidum* inhibă metabolismul și crește concentrația în sânge	Rifampicinele accelerează metabolismul și scad concentrația din sânge
Antiritmice	Disopyramidum* / Mexiletinum* / Quinidin* / Tocainidum*		↓
Antibiotice	Chloramphenicolum / Clarithromycinum Dapsonum* / Doxycyclinum /fluorochinolone		↓
Anticoagulante	Warfarinum	↑	↓
Anticonvulsivante	Phenytoinum	↑ Phenytoinum, Carbamazepinum, Primidonum*, Acidum valproicum	↓
Antidepresive	Amitriptylinum / Nortriptylinum*	↑ Unii ISRS (inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei)	↓
Medicamente antimalarice		↑ Halofantrinum*	↓ Quinidin*
Preparate antipsihotice	Haloperidolum	↑	↓
Medicamente antivirale		↑ Ritonavirum (HAART) ↑Efavirenzum*	↓ IP, INSTI ↓ Nevirapinum** cu Rifampicinum*
Medicamente antifungice	Fluconazolum/ Itraconazolum / Ketoconazolum	↑	↓
Barbiturice	Phenobarbitalum		↓
Benzodiazepine	Diazepamum	↑ Diazepamum, Triazolamum*	↓
Beta-blocantele	Propranololum		↓
Blocante canalelor de calciu	Diltiazemum /Nifedipinum/ Verapamilum*		↓
Glicozidele cardiace	Digoxinum		↓
Corticosteroizi	Prednisolonum		↓
Fibrați	Clofibratum*		↓
Antidiabetice orale	Sulfoniluree		↓
Contraceptive hormonale/progestinele	Ethinylestradiolum* / Levonorgoestrelum		↓ Rifapentinum*
Imunosupresoare	Cyclosporinum / Tacrolimusum		↓
Metilxantine	Theophyllinum*	↑	↓
Analgezice narcotice	Methadonum	↑ Acetate Levacetylmethadolum*	↓
Inhibitori de fosfodiesterază de tip 5 (PDE-5)	Sildenafilum		↓ Rifapentinum*
Medicamente tiroidiene	Levothyroxinum		↓

## Măsurile aplicate în cazul întreruperii tratamentului preventiv al tuberculozei

Schema TPT	Durata întreruperii tratamentului	Următorii pași <sup>b</sup>
<b>1HP</b>	Mai puțin de 1 săptămână	Dacă persoana a administrat peste 80% din dozele prevăzute în regim (23), nu sunt necesare măsuri suplimentare; este suficient să administreze toate dozele rămase. Dacă persoana a administrat mai puțin de 80% din dozele prevăzute în regim (23), tratamentul preventiv va fi reluat de îndată ce se revine la regim, iar numărul de doze omise va fi adăugat la durata totală a tratamentului, astfel încât cura completă de terapie să fie finalizată în cel mult șase săptămâni.
	Mai mult de 1 săptămână	Dacă persoana a omis mai mult de șapte doze consecutive, se va lua în considerare reluarea de la început a întregului curs 1 HP. Dacă persoana a omis peste șapte doze care nu sunt consecutive, tratamentul preventiv trebuie reluat imediat după revenirea la regim și numărul de doze omise adăugat la durata totală a tratamentului, astfel încât cursul complet al tratamentului să fie finalizat în cel mult opt săptămâni. Dacă respectarea regimului 1HP este imposibilă, se recomandă finalizarea acestuia și luarea în considerare a unei opțiuni alternative, cu o doză de medicament administrată zilnic sau regimul 3HP.
<b>3HP</b>	Omiterea unei doze în cazul unui regim săptămânal de tratament	Dacă persoana a omis doza de medicament și își amintește despre aceasta în decursul următoarelor două zile, atunci aceasta trebuie administrată imediat. Tratamentul va fi continuat în conformitate cu planul inițial (și anume, dozele rămase sunt administrate potrivit aceleiași scheme). Dacă persoana își amintește despre doza omisă de medicament mai târziu decât următoarele două zile, atunci o poate administra imediat și poate ajusta schema dozei săptămânale de medicament începând cu ziua în care a fost luată doza omisă până la finele tratamentului. Acest lucru va permite evitarea situației în care intervalul dintre două doze săptămânale constituie mai puțin de patru zile.
	Omiterea multiplelor doze în cazul unui regim săptămânal de tratament în regimul 3HP	Dacă persoana a omis între una și trei doze săptămânale, atunci tratamentul continuă până când vor fi fost administrate toate cele 12 doze, iar durata tratamentului este prelungită până la cel mult 16 săptămâni. Dacă persoana a omis patru sau mai multe doze săptămânale, se va lua în calcul reluarea de la început a întregului curs de TPT. Dacă e imposibilă respectarea regimului săptămânal de administrare a dozelor, se recomandă finalizarea tratamentului în regim 3HP și examinarea posibilității de a identifica o soluție alternativă (cu administrarea zilnică a medicamentului).
<b>3HR, 4R, 6H, 6Lx<sup>a</sup></b>	Mai puțin de 2 săptămâni	Tratamentul preventiv va fi reluat de îndată ce pacientul revine la regim și se va adăuga numărul de zile reieșind din numărul de doze omise cu scopul de a respecta durata completă a tratamentului. Nu se va modifica data următoarei vizite planificate, însă, se va transfera ultima vizită astfel încât să fie un număr suplimentar de zile de tratament necesare pentru a compensa toate dozele omise (de exemplu, dacă copilul care administrează tratament conform regimului 3HR a omis trei zile de tratament, durata totală a tratamentului preventiv va fi de 3 luni + 3 zile de la data inițierii acestuia).
	Mai mult de 2 săptămâni	Dacă tratamentul este întrerupt după administrarea a peste 80% din dozele prevăzute de regim, nu se vor întreprinde măsuri suplimentare. Este necesară continuarea și finalizarea tratamentului rămas în conformitate cu planul inițial. Dacă se administrează mai puțin de 80% din dozele prevăzute de regimul de tratament și există posibilitatea de a finaliza cursul tratamentului în termeni rezonabili și anume, ținând cont de durata standard a terapiei + 33% din timpul suplimentar, atunci, nu există necesitatea de a întreprinde pași



Schema TPT	Durata întreruperii tratamentului	Următorii pași <sup>b</sup>
		<p>adiționali. Este necesară continuarea și finalizarea tratamentului rămas în conformitate cu planul inițial.</p> <p>Dacă au fost administrate sub 80% din dozele prevăzute de schema de tratament și nu este posibilă finalizarea cursului de tratament în termeni rezonabili, se va lua în calcul reluarea de la început a TPT.</p>
<p><sup>a</sup> În cazul în care Ethambutolum sau Etionamidum sunt bine tolerate și s-a dovedit sensibilitatea agentului patogen la aceste medicamente, ele pot fi introduse în schema de tratament.</p> <p><sup>b</sup> <b>Acțiuni recomandate:</b> înlăturarea cauzelor unei astfel de întreruperi.</p> <p>Se vor oferi explicații atât persoanei care administrează TPT, cât și reprezentantului acesteia despre importanța complianței la schema de tratament preventiv. Se va discuta și agreea cu persoana care administrează TPT, dar și cu reprezentantului acesteia soluțiile optime pentru o mai bună aderență la schema de tratament.</p>		

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

		6H	3HP	3HR	4R	1HP	6Lfx <sup>a</sup>
Medicamente antituberculoase		Isoniazidu m*	Isoniazidu m* + Rifapenti num*	Isoniazidu m* + Rifampici num*	Rifampici num*	Isoniazid um* + Rifapenti num*	Levofloxaci num
Durata (luni)		6	3	3	4	1	6
Interval		Zilnic	Săptămâna 1	Zilnic	Zilnic	Zilnic	Zilnic
Doze		182	12	84	120	28	182
Frecvența vizitelor la instituțiile medico-sanitare sau a întrevederilor cu un lucrător medical (număr minim de întâlniri pe lună)	Pe durata TPT	1	1	1	1	2	1
	După finalizarea TPT	1 dată în 6 luni					
Perioada maximă admisă pentru care se efectuează eliberarea medicamentelor antituberculoase (săptămâni)		4	4	4	4	2	1 – 2 <sup>b</sup>
Numărul minim de întreprinderi cu lucrătorul medical pe toată durata TPT		6	3	3	4	2	18
Tipul de activități în timpul fiecărei întreprinderi	Înainte inițierii TPT	Screening pentru depistarea tuberculozei și a ITB, examenul microscopic al sputei, GX, cultura cu TSM (în prezența sputei care expectorează), AGS, AGU, profilul biochimic (bilirubina, AST, ALT, glucoza, creatinina, ureea, acid uric).					
	Pe durata TPT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monitorizarea toleranței și a aderenței la tratament: identificarea evenimentelor adverse (tip, durată, severitate), discuții despre întreruperile tratamentului și eliminarea factorilor care împiedică aderența la tratament.</li> <li>• Identificarea semnelor și simptomelor tuberculozei, sarcinii.</li> <li>• Evitarea interacțiunilor medicamentoase.</li> <li>• AGS.</li> <li>• Profilul biochimic (bilirubina, AST, ALT, creatinina, ureea, acid uric) în cazul celor care au avut modificări la momentul inițierii TPT sau au avut evenimente adverse.</li> </ul>					
	După finalizarea TPT	Screening pentru depistarea tuberculozei (screening simptomatic, CRP pentru PTH, radiografia cutiei toracice)					
Potențiale tipuri de organizare a TPT		Autocontrol, asistent personal, instrumente tehnice digitale (tratament video-asistat/apel ca răspuns la un apel pierdut/mesaje de reamintire prin sms).					DOT
<sup>a</sup> În cazul în care Ethambutolum sau Ethionamidum* sunt bine tolerate și s-a dovedit sensibilitatea agentului patogen la aceste medicamente, ele pot fi introduse în schema de tratament. <sup>b</sup> Eliberarea medicamentelor se permite doar în cazul tratamentului video-asistat. <sup>c</sup> Screening-ul sistematic pentru tuberculoză o dată la 6 luni în decurs de 2 ani de la screening-ul inițial este aplicat în cazul tuturor persoanelor cărora le este indicat TPT, indiferent dacă au făcut tratament preventiv TB.							