



AUTORITATEA DE SĂNĂTATE PUBLICĂ A MUNICIPIULUI BUCUREȘTI
SPITALUL CLINIC DE BOLI INFECȚIOASE ȘI TROPICALE
„DR. VICTOR BABEȘ”

Șos. Mihai Bravu nr. 281 – 283, sector 3 Tel: 317.27.27, 317.27.28 Tel/Fax: 317.27.21
web site: www.spitalulbabes.ro e-mail: vbabes@xnet.ro



SPITALUL CLINIC „Dr. V. BABEȘ”

BUCUREȘTI

Șos. MIHAI BRAVU Nr. 281

Nr. 1631

Ziua 04 Luna 02 2015

TUBERCULOZA PULMONARĂ
PROTOCOL CLINIC



Aprobat Manager
Dr. Emilian Ioan Imbri

Prezentul protocol a fost întocmit conform Programului Național de Prevenire, Supraveghere și Control (PNPSCT) al tuberculozei. Strategia națională de control a tuberculozei în România 2015-2020 a fost aprobată de Guvernul României în data de 25.02.2015.

DIAGNOSTIC

Suspiciunea diagnosticului de tuberculoză se bazează pe:

- elemente epidemiologice – prezența contactului cu bolnavi confirmați cu TB pulmonară;
- elemente clinice – simptome generale și specifice în funcție de localizare;
- elemente paraclinice: radiografia toracică ocupă un rol central în suspiciunea de tuberculoză pulmonară.

Confirmarea diagnosticului de tuberculoză se face prin izolarea *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) în culturi din probe clinice specifice localizării tuberculozei, aceasta fiind singura investigație patognomonică pentru diagnosticul de tuberculoză. În plus permite identificarea tulpinii de micobacterie și ulterior testarea sensibilității acesteia la medicamentele antituberculoase.

Evidențierea bacililor acido-alcool rezistenți (BAAR) la examenul microscopic pe frotiuri de spută sau mai rar din alte probe clinice crește foarte mult probabilitatea diagnosticului de tuberculoză, fără a fi absolută. Examenul microscopic al sputei are un rol important epidemiologic, întrucât identifică și permite izolarea pacienților cei mai contagioși.

Leziunile histologice întâlnite în TB pot constitui un mijloc adjuvant în diagnosticul pozitiv, atunci când examenul bacteriologic este neconcludent, cu referire specială la tuberculoza extrapulmonară. Izolarea MTB dintr-o probă clinică este metoda ideală de diagnostic; de aceea orice probă clinică, inclusiv fragmente tisulare, trebuie cultivate pentru izolarea MTB. Această cerință are prioritate în fața examenului histopatologic, fiind necesară evitarea plasării fragmentului în formol (care omoară bacilii) înaintea însămânțării pentru cultura MTB.

Testarea cutanată tuberculinică este folosită numai pentru diagnosticul infecției tuberculoase; nu poate face diferența între prezența infecției latente și prezența bolii tuberculoase active. Testul tuberculinic se utilizează în scop diagnostic pentru evidențierea sensibilizării la tuberculină în cazul unor suspiciuni de infecție TB la copii simptomatici sau la cei din focare TB (simptomatici sau nu) cu ocazia anchetei epidemiologice, la pacienții cu infecție HIV și la copii la intrarea în centre de plasament, școli ajutoare, școli de corecție și alte instituții cu risc. Ca metodă de investigație epidemiologică se utilizează pentru calculul prevalenței infecției și a riscului anual de infecție ca indicatori ai endemiei TB și pentru aprecierea eficienței vaccinării BCG.

Alte metode de diagnostic (metode moleculare de detecție a MTB, testul eliberării de citokine) nu au intrat încă în utilizarea clinică de rutină, fie datorită prețului prea ridicat, fie datorită necesității unor studii suplimentare privind indicațiile de utilizare și interpretarea rezultatelor.



AUTORITATEA DE SĂNĂTATE PUBLICĂ A MUNICIPIULUI BUCUREȘTI
SPITALUL CLINIC DE BOLI INFECȚIOASE ȘI TROPICALE
„DR.VICTOR BABEȘ”

Șos. Mihai Bravu nr. 281 – 283, sector 3 Tel: 317.27.27, 317.27.28 Tel/Fax: 317.27.21

web site: www.spitalulbabes.ro e-mail: vbabes@xnet.ro



TRATAMENT

Principii de tratament

Tratamentul TB constă în administrarea unor antibiotice particulare cu efect asupra MTB (chimioterapie anti-TB). Decizia administrării tratamentului anti-TB se ia luând în considerare definiția cazului de TB (OMS), conform căreia cazul de TB este bolnavul cu confirmare bacteriologică sau histopatologică, dar și bolnavul care nu are confirmare, dar la care medicul pneumolog are suficiente date clinice și paraclinice pentru a decide începerea tratamentului anti-TB. Cazul de TB este definit în funcție de localizarea bolii (pulmonară, extrapulmonară), confirmarea bacteriologică sau histopatologică și istoricul terapeutic. Odată cu integrarea României în UE și odată cu intrarea în funcțiune a Centrului European pentru prevenirea și Controlul Bolilor Transmisibile (ECDC), cazurile de TB vor fi clasificate și din punct de vedere epidemiologic în certe, probabile, posibile.

Orice instituție de tratament anti-TB trebuie avizată de medicul pneumolog din teritoriul în care se află unitatea sanitară, pentru asigurarea anunțării și înregistrării cazului respectiv de TB.

Scopurile tratamentului sunt: vindecarea pacienților, reducerea riscului de recidive, prevenirea deceselor, prevenirea instalării chimiorezistenței *M. tuberculosis*, prevenirea complicațiilor, limitarea răspândirii infecției.

Principiile unui tratament corect sunt:

- Terapie standardizată
- Terapie etapizată (regimuri bifazice)
 - Faza de atac (inițială sau intensivă)
 - Faza de continuare
- Asocierea medicamentelor anti-TB
- Regularitatea și continuitatea administrării asigurându-se întreaga cantitate de medicamente necesară pentru întreaga durată a tratamentului
- Individualizarea terapiei *numai* în următoarele situații:
 - chimiorezistența *M. tuberculosis*
 - alte micobacterii
 - reacții adverse majore
 - boli asociate
 - interacțiuni medicamentoase
- Gratuitatea tuturor mijloacelor terapeutice necesare, inclusiv medicația de suport pentru toți bolnavii de TB
- Se recomandă administrarea tratamentului sub directă observație pe toată durata acestuia.

Medicamente antituberculoase

Medicamentele antituberculoase se împart în 5 grupe, în funcție de forma de administrare și după utilizarea lor în regimuri standardizate (esențiale, de uz curent) sau individualizate (de rezervă).

Isoniazida (INH, H) are activitatea bactericidă cea mai intensă, în special pe populațiile cu multiplicare rapidă și extracelulare.

Rifampicina (RMP, R) este de asemenea intens bactericidă dar prezintă și un efect sterilizant potent și este activă pe toate populațiile micobacteriene. Asocierea celor două medicamente denumite majore pe durata a 6 luni permite vindecarea tuberculozei cu germeni sensibili, prevenind apariția chimiorezistenței și a recidivelor.



Medicamente antituberculoase

GRUPUL	DROGUL (ABREVIERE)
GRUP 1 - Droguri de linia I cu administrare orală	<u>Izoniazidă (HIN, H); Rifampicină (RMP, R); Pirazinamidă (PZM, Z); Etambutol (EMB, E)</u>
GRUP 2 - Droguri cu administrare parenterală	<u>Streptomicină (SM, S); Kanamicină (KM); Amikacină (AK, A); Capreomicină (CM, C); Viomicină (VM, V)</u>
GRUP 3 - Fluorochinolone	Ofloxacină (OFX, O); Levofloxacină (LVX); Moxifloxacină (Moxi); Gatifloxacină (Gati); Sparfloxacină (Spar)
GRUP 4 - Droguri de linia a II-A cu administrare orală	Ethionamida (ETM, N); Prothionamida (PTM); PAS; Cicloserină (CS); Terizidonă (Trd); Tiacetazona (THZ)
GRUP 5 – Droguri cu acțiune neclară (nerecomandate de OMS pentru tratamentul de rutină)	Clofazimină (CFZ); Amoxicilină/clavulanat (Amx/Clv); Claritromicină (CLR); Linezolid (Lzd)

Observație - medicamentele de linia I, utilizate în regimuri terapeutice standardizate, sunt subliniate.

Pirazinamida (PZM, Z) este modest bactericidă dar are efect sterilizant potent, în special pe germeni intracelulari la pH acid. Asocierea pirazinamidei în primele două luni de tratament permite reducerea duratei acestuia la 6 luni.

Streptomicina (SM, S) și **etambutolul** (EMB, E) au efecte bactericid și respectiv bacteriostatic modeste și nu au efect sterilizant. Asocierea unuia sau ambelor la combinația HRZ în tratamentul tuberculozei cu germeni sensibili nu aduce beneficii suplimentare în sensul creșterii ratei de vindecare sau scurtării duratei tratamentului. Asocierea lor se face doar pentru prevenirea instalării chimiorezistenței.

Medicamentele antituberculoase *se administrează* pe stomacul gol (absorbția digestivă este redusă sau întârziată dacă medicamentele sunt ingerate odată cu alimentele), în priză zilnică unică, matinală, la jumătatea distanței dintre masa de dimineață și cea de prânz, în ritm zilnic (7/7, 6/7, 5/7), trisăptămânal (3/7), și sub observație directă de către altă persoană.

Dozele terapeutice ale medicamentelor antituberculoase

MEDICAMENT	DOZE (mg/kgc)		DOZE MAXIME	
	7/7	3/7	7/7	3/7
Hidrazidă (H)	5 (4-6)	10 (8-12)	300 mg	900 mg
Rifampicină (R)	10 (8-12)	10 (8-12)	600 mg	600 mg
Pirazinamidă (Z)	25 (20 – 30)	35 (30 – 40)	2000 mg	3000 mg
Streptomicină (S)	15 (12-18)	15 (12-18)	1 g	1 g
Etambutol (E)	15 (15-20)	30 (25-35)	1600 mg	2000 mg

* Dozele (mg/kgc) sunt aceleași în cazul adulților și al copiilor



Combinările în doze fixe de medicamente antituberculoase includ cel puțin Isoniazida și Rifampicina. Sunt recomandate întrucât asigură creșterea complianței și previn monoterapia accidentală care ar putea produce chimiorezistență.

Regimuri antituberculoase

Regimul reprezintă o asociație sau suită de asociații medicamentoase cu doze, ritm și durată de administrare determinate.

Regimurile utilizate actual sunt *standardizate* și *de scurtă durată*, cu codificare precisă ca asociații, doze, durată și ritm de administrare.

Regimul terapeutic în tuberculoză are *două faze*: fază inițială intensivă și faza de continuare. Regimurile standard actuale au indicații diferențiate în funcție de forma de boală (pulmonară, extrapulmonară) și de antecedentele terapeutice.

REGIM	TIPURI DE CAZURI	REGIM TERAPEUTIC*	
		Faza de atac	Faza de continuare
I	Pulmonară, caz nou Extrapulmonară, caz nou	2 HRZE sau 2 HRZS Obs – la cazurile cu frotiu pozitiv la T2, 3HRZE(S)	4 HR 3HR Obs – la cazurile severe, această fază se prelungește până la o durată totală a tratamentului de 8-10 luni
II	Pulmonară M+ la prim retratament; recidive la care nu s-a confirmat o chimiorezistență; eșec al tratamentului inițial; tratament după abandon.	2 HRZSE + 1 HRZE Obs: sunt necesare antibiograme fiabile preterapeutice și la cazurile încă pozitive la T3	5 HRE Obs: la cazurile severe, faza de continuare se prelungește până la o durată totală a tratamentului de 12 luni
Individualizat	Cazuri de TB, MDR/XDR; reacții adverse severe la medicamente de linia I; mono/polirezistențe; micobacterioze atipice	Pentru această categorie sunt recomandate regimuri individualizate.	

Regimuri terapeutice folosite în tratamentul tuberculozei în România

- Regimurile terapeutice sunt prescurtate astfel: cifra din față arată numărul de luni pe durata căruia se administrează tratamentul, iar literele arată asocierea de medicamente. Astfel 2HRZE + 4 HR înseamnă administrarea asocierii de 4 medicamente pe durata a 2 luni urmată de administrarea izoniazidei și rifampicinei timp de 4 luni.

În funcție de istoricul terapeutic, un caz de TB poate fi:



1. **Caz nou** – este pacientul care nu a luat niciodată tratament cu medicamente antituberculoase în asociere pe o perioadă mai mare de o lună de zile. La încadrarea pacientului “Caz nou” nu se ia în considerare chimioterapia preventivă.

2. **Caz cu retratament** – este unul din următoarele categorii:

- **Recidivă** – pacientul care a fost evaluat vindecat sau tratament complet în urma unui tratament antituberculos anterior și care are un nou episod de TB confirmat bacteriologic sau histo-patologic.
- **Retratament pentru eșec** – pacientul care începe un retratament după ce a fost evaluat “eșec” al unui tratament anterior.
- **Retratament pentru abandon** – pacientul care începe un retratament după ce a fost evaluat “abandon” al unui tratament anterior și este bacteriologic pozitiv sau la care medicul pneumolog decide reluarea unui nou tratament după abandonul celui anterior.
- **Cronic** – pacientul care începe un nou retratament după ce a fost evaluat “eșec” al unui retratament anterior.

Administrarea tratamentului se face inițial în spital, ulterior în ambulator, sub directă observare până la încheierea acestuia. Spitalizarea cazurilor de TB pulmonară cu microscopie negativă și extrapulmonară se recomandă a se limita numai la cazurile severe; există posibilitatea reducerii duratei de spitalizare chiar la cazurile pulmonare cu microscopie pozitivă dacă tratamentul direct observat poate fi administrat în ambulator în condiții de izolare.

Tratamentul tuberculozei latente

Problema tratamentului tuberculozei latente este una controversată și mult discutată actual, de aceea se impun unele precizări, pornind de la definirea noțiunii de „tuberculoză latentă”. Termenul se referă la persoanele cunoscute a fi infectate cu MTB dar care nu sunt bolnave de TB. Tratamentul nu este recomandat de rutină, având în vedere problemele ridicate: necesitatea excluderii TB ca boală, necesitatea asigurării complianței la tratament, numărul mare de persoane infectate, costurile și personalul necesar, evidența acestor cazuri, etc. În acest context, indicațiile de terapie rămân foarte limitate.

Indicațiile tratamentului TB latente

FACTORUL DE RISC	REZULTATUL REACȚIEI CUTANATE LA PPD
Contactă în vârstă de până la 19 ani ai pacienților cu TB pulmonară cu microscopie pozitivă	≥ 10 mm
Infecția HIV și bolnavi cu afecțiuni cronice cu risc important de imunodepresie	≥ 5 mm

Înainte ca acești pacienți să fie tratați, se va efectua o anamneză atentă, examen clinic și radiografic pentru excluderea unei TB active și pentru obținerea de informații asupra sursei de infecție (cu sau fără chimiorezistență).

Regimul standard folosit este cu Isoniazidă, 5 mg/kgc (max 300 mg) la adult, 10 mg/kgc la copii, în administrare zilnică, timp de 9 luni (12 luni la HIV+).

Monitorizarea răspunsului la tratament și a toxicității drogurilor

Monitorizarea tratamentului este necesară pentru aprecierea aderenței la tratament, a eficacității tratamentului și a efectelor adverse.



Aderența la tratament. Constituie elementul esențial al succesului tratamentului antituberculos. Două intervenții majore au fost folosite pentru ameliorarea aderenței la tratament și prevenirea emergenței chimiorezistenței la antituberculoase: terapia sub directă observare (DOTS = *Directly Observed Treatment Short-course*) și folosirea comprimatelor ce conțin combinații fixe de medicamente antituberculoase.

DOTS constituie modalitatea de elecție a administrării tratamentului antituberculos și presupune observarea directă a pacientului în momentul înghițirii medicamentelor antituberculoase. Această observare trebuie făcută de preferință de către un cadru medical, dar poate fi făcută și de către orice altă persoană agreeată de către pacient, responsabilizată față de medicul în grija căruia se află pacientul.

Monitorizarea eficienței tratamentului. Monitorizarea clinică oferă primele indicii asupra eficienței tratamentului prin scăderea/dispariția febrei, revenirea apetitului și creșterea în greutate, ameliorarea tusei. Ameliorarea imaginii radiologice este relativ tardivă (săptămâni-luni) și poate constitui un argument diagnostic retrospectiv în cazurile neconfirmate bacteriologic.

Monitorizarea tratamentului este în primul rând bacteriologică prin efectuarea examenului microscopic și culturi din spută la intervale regulate. Rezultatele examenelor bacteriologice efectuate pe durata tratamentului, la intervale foarte bine stabilite sunt esențiale pentru conduita terapeutică.

Parametrii unui tratament eficient sunt:

- negativarea sputei în microscopie la sfârșitul fazei intensive; absența negativării la 2 luni de tratament impune prelungirea fazei intensive până la 3 luni;
- negativarea persistentă în culturi a sputei în cursul tratamentului (începând de la sfârșitul lunii a 4-a) și până la 1 an de la începutul tratamentului, fapte care definesc vindecarea bolii.

Lipsa de eficacitate a tratamentului este definită prin examen bacteriologic al sputei pozitiv (microscopie sau cultură) după încheierea a 4 luni de tratament sau alternativ prin oprirea prematură a tratamentului.

Re luarea tratamentului (retratament) trebuie să fie justificată obligatoriu printr-un examen bacteriologic pozitiv din spută și însoțită de punerea în lucru a unei antibiograme pentru a depista o eventuală chimiorezistență.

Monitorizarea efectelor adverse. Înainte de începerea oricărui tratament sau retratament este necesar un examen clinic complet și dozarea enzimelor hepatice, bilirubinei, creatininei și/sau ureei în sânge ca și efectuarea unei hemograme. Examinarea inițială selecționează bolnavii cu contraindicații sau risc crescut de reacții adverse. Dacă apar simptomele evocatoare ale toxicității medicamentoase vor fi prescrise examenele de laborator necesare pentru a le identifica, iar conduita terapeutică va fi corespunzător modificată. Trebuie acordată mare atenție situațiilor în care se ia decizia sistării, temporară sau definitivă, a administrării unora dintre medicamentele antituberculoase. Nu trebuie pierdut din vedere faptul că *tuberculoza netratată este o boală cu letalitate înaltă iar efectele secundare majore care impun oprirea medicației sunt puține.*

Intocmit

Dr Olimpia Nicolaescu

Medic Primar Pneumologie

Director medical
Dr Florescu Simin -Aysel