

Cursul XI

TUBERCULOZA PULMONARĂ

Tratament. Prevenție. Controlul tuberculozei. Bibliografie.

Dr. Olimpia NICOLAESCU

doctor în medicină

medic primar pneumolog

medic specialist hematologie clinică

șef de secție, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș” (București)

REZUMAT. După o creștere temporară în perioada 1980-1990, incidența tuberculozei este acum în declin în toate cele 6 regiuni ale OMS. Tuberculoza omoară mai multe persoane decât orice altă boală infecțioasă, exceptând infecția HIV și, deoarece afectează în special adulții tineri în perioada lor productivă are un impact economic important. În plus, tuberculoza cu germeni chimiorezistenți este în creștere iar în unele zone ale globului aceasta nu poate fi tratată cu succes datorită costului ridicat al drogurilor de linia a 2-a. În ciuda acestor probleme, există strategii care s-au dovedit eficiente în prevenția și controlul tuberculozei. În țările unde există un suport politic aceste programe au fost implementate. Tuberculoza este o boală care poate fi atât tratată cât și prevenită, chiar și la persoanele infectate HIV. Totuși, pentru a avea un impact semnificativ asupra incidenței globale a bolii, sunt necesare noi teste diagnostice, noi droguri, și un vaccin mai eficient. Până când nu se va ajunge la un control global al tuberculozei, cunoștințele asupra acestei boli vor continua să rămână importante pentru medicii din orice parte a lumii. .

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 instituire 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) (Tabel 17).

Tabelul 17. 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);</u> Kanamicină (KM); Amikacină (AK, A); Capreomicină (CM, C); Viomicină (VM, V)
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.

Izoniazida (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.

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 efect bactericid și respectiv bacteriostatic modest 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 pentru medicamentele antituberculoase de primă linie folosite în tratamentul tuberculozei sunt prezentate în tabelul 18.

Tabelul 18. 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

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

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 (tabelul 19).

Tabelul 19. Regimuri terapeutice folosite în tratamentul tuberculozei în România

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 antibiografe 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.	

*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 a 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 histopatologic.
- **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 ambulatoriu, 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 ambulatoriu 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 (Tabelul 20).

Tabelul 20: Indicațiile tratamentului TB latente

FACTORUL DE RISC	REZULTATUL REACȚIEI CUTANATE LA PPD
Contactați 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 agreată 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.

Reluarea 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.*

Izoniazida determină creșteri asimptomatice și spontan regresive ale TGP serice și bilirubinei la 10-20% din bolnavi. Hepatite clinice apar relativ rar (1%) iar frecvența lor pare corelată cu vârsta, abuzul de alcool sau coexistența unei infecții cu virusul hepatitic B. Nevrita periferică manifestată prin parestezii ale extremităților (mai ales inferioare), este cauzată de hipovitaminoza B₆ indusă de HIN, și este mai frecventă la bolnavii cu etilism, malnutriție, diabet, uremie. Supradozajul HIN (> 25 mg/kg) determină manifestări neurologice grave: convulsii, comă. Reacțiile alergice (febră, erupții cutanate) sunt rare (sub 0,5%). Ocazional s-au observat: nevrită optică, tulburări psihice, anemie hemolitică, anemie aplastică, agranulocitoză, trombocitopenie, reacții lupoide, artralгии, ginecomastie.

Efectele adverse *majore* ale **Rifampicinei** sunt rare: 1) prin *hipersensibilizare*, cu sau fără anticorpi circulanți anti-RMP se pot produce: dispnee de tip expirator, eventual asociată cu colaps sau șoc, purpură trombocitopenică, anemie hemolitică acută și/sau insuficiență renală acută prin nefrită interstițială sau necroză tubulară; 2) hepatita toxică, mai ales în tratamentele care asociază RMP și INH. Mai puțin grave și de regulă compatibile cu continuarea tratamentului sunt: icterul non-hepatitic apărut după primele săptămâni de tratament zilnic, ca urmare a competiției pentru același mecanism de eliminare al R cu bilirubina conjugată, sindromul pseudo-gripal (*flu-like syndrom*), disconfort digestiv (plenitudine gastrică, inapetență, eventual vărsături), ocazional, se pot observa erupții cutanate, purpură trombocitopenică ș.a.

Pirazinamida determină cea mai severă formă de hepatită toxică cu citoliză, care impune de multe ori suspendarea ei. Eruptiile cutanate generalizate și persistente impun și ele suspendarea temporară sau permanentă a medicamentului. Sunt considerate efecte adverse minore: congestia tegumentară însoțită de senzația acută de căldură și înțepături, survenite la 2-6 ore de la priză (efect vasodilatator al derivaților acidului nicotinic), tulburările gastrointestinale (gust neplăcut în gură, greață, putând ajunge până la vărsături și repulsie față de medicament), creșterea uricemiei (inhibă excreția acidului uric), însoțindu-se uneori de artrită gutoasă.

Streptomicina prezintă ototoxicitate pentru perechea a VIII-a de nervi cranieni, manifestată prin tulburări vestibulare și auditive, a căror frecvență devine semnificativă mai ales în administrarea zilnică prelungită peste 2 luni, și nefrotoxicitate, în special la persoanele vârstnice. Reacțiile alergice constând în erupții cutanate și febră sunt relativ frecvente, șocul anafilactic este însă rar.

Etambutolul are toxicitatea oculară (nevrite retrobulbare manifestate prin scăderea acuității vizuale, scotoame centrale, discromatopsie și îngustarea câmpurilor vizuale periferice) care este dependentă de doză și, de regulă, reversibilă prin întreruperea tratamentului. Alte reacții adverse sunt rare: disconfort digestiv (anorexie, grețuri, vărsături), febră și erupții cutanate alergice (sub 1%), dureri articulare, leucopenie.

Tratamentul tuberculozei cu germeni rezistenți

Tratamentul bolnavilor cu chimiorezistență va fi individualizat în funcție de rezultatul antibiogramei, toleranță, asocieri morbide și medicamente disponibile. Regimurile terapeutice includ și medicamente de linia a 2-a (Tabelul 17) mai puțin active, mai greu de tolerat, mai scumpe și cu reacții adverse mai frecvente. Tratamentul trebuie continuat 18 luni după negativarea în culturi. Se va lua în considerație indicația chirurgicală la momentul oportun. Deoarece tratamentul tuberculozei cu polichimiorezistență ridică multiple alte probleme socio-medice și economice, îngrijirea acestor bolnavi se va face **strict** de către specialiștii pneumologi în cadrul programelor naționale. În acest sens, și pentru a evita erorile generate de utilizarea nerațională a medicamentelor de linia a 2-a, orice tratament cu aceste medicamente nu va putea fi început decât după discutarea în Comisia MDR arondată și cu avizul acesteia.

Tratamentul în situații clinice speciale

Insuficiența renală cronică. HIN, RMP, PZM sunt metabolizate predominant de ficat și pot fi administrate în insuficiența renală. SM și EMB se elimină pe cale renală, motiv pentru care se vor folosi doze mici (în funcție de clearance-ul la creatinină) și se va monitoriza funcția renală pe durata tratamentului cu aceste medicamente. OMS recomandă în insuficiența renală cronică doze normale de PZM, iar ca schemă de tratament 2 luni HRZ, urmat de 4 luni HR, drept cea mai sigură alternativă. În cazul în care este necesară administrarea SM și EMB, ele vor fi recomandate de 3 ori pe săptămână. La bolnavii hemodializați, medicația anti-TB se administrează imediat după ședința de hemodializă.

Conduita terapeutică în cazul modificării funcției hepatice. Pacientul trebuie prevenit să nu consume alcool pe timpul tratamentului. Drogurile de linia I, HIN, RMP, și PZM sunt toate hepatotoxice, cu mențiune aparte pentru PZM, cea mai hepatotoxică dintre ele. Din acest motiv, este de preferat ca bolnavii cu afecțiuni hepatice cu citoliză să nu primească PZM. În cazul lor se recomandă un regim care include HR și alte 2 chimioterapice fără hepatotoxicitate (exemplu: SM și EMB), situație în care se va prelungi tratamentul până la 9-12 luni.

Reacțiile hepatotoxice sunt mai frecvente la pacienții cu antecedente de hepatită acută și cronică, purtători de virursuri hepatice sau la alcoolici.

Dacă în timpul administrării tratamentului apare citoliza hepatică, la valori ale transaminazelor hepatice de 5 ori mai mari decât valorile normale pentru bolnavul asimptomatic și de 3 ori pentru cel simptomatic, se întrerupe tratamentul până la normalizarea testelor (7-10 zile) și se reia cu doze scăzute 2-3 zile apoi cu doza întreagă.

Nu există consens terapeutic pentru hepatita virală acută. Unii autori recomandă întreruperea tratamentului anti-TB până la vindecarea hepatitei, alții recomandă pentru faza inițială 2HSE și pentru faza de continuare 6-9HE.

Conduita terapeutică la copii. Principiile de bază ale terapiei tuberculozei la copii, medicamentele utilizate și dozele, sunt în mod esențial aceleași ca la adulți cu câteva particularități. Astfel, dozele terapeutice trebuie adaptate în funcție de creșterea în greutate. Utilizarea EMB la copii, contraindicată la un moment dat, este permisă acum, doza fiind mai mare (20 mg/kg corp) față de adulți (15mg/kg corp), datorită diferențelor de farmacocinetică. Literatura de specialitate indică faptul că dozele de 20 mg/kg corp nu generează reacții adverse (nevrita optică) în cazul utilizării zilnice. SM ar trebui evitată deoarece, pe lângă faptul că injecțiile sunt dureroase, poate determina surditate definitivă. Utilizarea SM este în special indicată pentru primele 2 luni de tratament ale meningitei tuberculoase. Durata tratamentului pentru formele grave de diseminare hematogenă (meningite, miliare), mai frecvente decât la adult, se prelungește la 9-12 luni. Este recomandat un supliment de piridoxină 5-10 mg/zi la sugari, copii malnutriți, cu infecție HIV, diabetici. Deși fluorochinolonele nu sunt recomandate la copii în multe țări, beneficiul tratării copiilor cu MDR-TB cu o fluorochinolona poate depăși riscurile în cele mai multe cazuri.

Tratamentul tuberculozei în sarcină și la femeia care alăptează. Asigurarea unui tratament corect și eficient al TB la mamă este cea mai bună cale de a preveni infecția fătului și a noului-născut. Instituirea tratamentului anti-TB nu reprezintă o indicație pentru avortul terapeutic.

SM nu va fi utilizată în timpul sarcinii datorită efectelor sale teratogene cunoscute: unu din șase copii născuți de mame tratate cu SM în cursul sarcinii prezintă tulburări auditive și de echilibru. Gravida va primi și 10-20 mg Piridoxină/zi.

Deoarece multe dintre medicamentele folosite în tratamentul TB cu germeni chimiorezistenți provoacă anomalii fetale sau nu au fost încă suficient studiate din acest punct de vedere, femeile aflate la vârsta fertilă cu TB cu germeni chimiorezistenți vor fi sfătuite să folosească mijloace contraceptive. Siguranța contraceptivelor orale este diminuată însă la femeile care primesc tratament cu RMP, motiv pentru care o bolnavă activă sexual va fi sfătuită să utilizeze două mijloace contraceptive, dintre care unul mecanic.

O femeie care alăptează și are o TB va primi regimul terapeutic complet, cea mai bună cale de a împiedica transmiterea TB la făt.

Chimioprofilaxia la nou-născut va fi luată în considerare în funcție de statusul bacteriologic al mamei și de momentul instituirii tratamentului antituberculos al acesteia. În cazul în care mama are examen bacteriologic pozitiv la examinarea microscopică a sputei în momentul nașterii, sau dacă este negativată, dar nu a încheiat tratamentul antituberculos, se poate lua în considerare administrarea chimioprofilaxiei cu HIN a nou-născutului, cu atenta monitorizare a funcției hepatice a acestuia și asocierea de piridoxină. Vaccinarea BCG va fi amânată până la terminarea chimioprofilaxiei și va fi efectuată numai după testarea la tuberculină a sugarului.

Tratamentul și interacțiunile medicamentoase în geriatrie. Datorită unui clearance hepatic și renal mai redus, pacienții în vârstă sunt mai susceptibili de a face reacții adverse la tratament. Astfel, deoarece riscul oto- și nefro-toxicității la SM este mai mare, se recomandă ca doza zilnică de SM să nu depășească 750 mg/zi. De asemeni, durata de înjumătățire a medicamentelor și răspunsul diferitelor organe la medicamentele anti-tuberculoase pot fi alterate. În plus, pacientul în vârstă poate avea patologii multiple care necesită diferite alte medicamente ce pot interacționa cu medicația antituberculoasă. Ex: deoarece RMP induce sinteza enzimelor hepatice, clearance-ul unor medicamente care sunt utilizate frecvent la vârstnici poate fi accelerat (warfarina și analogi, steroizii, agenții hipoglicemianți, digoxina, teofilina, beta-blocantele). Într-o asemenea situație se impune ajustarea dozelor.

Tratamentul la persoane infectate HIV. Tratamentul va fi instituit în colaborare cu medicul infecționist care tratează pacientul HIV. Se administrează schemele terapeutice standard, cu particularitatea că aceste regimuri se vor administra zilnic și pe o durată de 12 luni. Răspunsul terapeutic cel mai bun se obține dacă schema terapeutică include HIN și RMP; RMP este indicată pe toată durata tratamentului. În cazul în care se administrează antiretrovirale care interferă cu Rifampicina, dacă este posibil se amână inițierea tratamentului antiretroviral, dacă nu, se vor asocia cele 2 terapii, utilizând în loc de Rifampicină, Rifabutină. În prezent, se preferă medicamente antiretrovirale care nu mai prezintă interacțiuni potențiale cu Rifampicina, putându-se astfel asocia simultan cele două terapii.

PREVENȚIE

Prevenția primară a tuberculozei este asigurată prin izolarea și tratarea bolnavilor cu tuberculoză pulmonară activă. Prevenția secundară este realizată prin prevenirea evoluției spre boală a persoanelor deja infectate și cuprinde două măsuri: vaccinarea BCG și chimioprofilaxia pentru persoanele din grupele de risc.

Depistarea și tratarea surselor de infecție

Depistarea și tratarea surselor de infecție, adică a cazurilor de tuberculoză pulmonară activă (mai ales a celor cu M+) reprezintă cea mai eficientă metodă de prevenție. Aceasta reprezintă obiectivul principal al controlului TB într-un anumit teritoriu și se poate realiza prin îmbunătățirea accesului la asistența sanitară a întregii populații.

Depistarea prin simptome a TB (depistare pasivă) este o activitate ce revine atât medicilor din rețeaua de asistență medicală primară, cât și celor de diverse alte specialități. Pacienții care se prezintă din proprie inițiativă la medic și care prezintă tuse seacă sau slab productivă, însoțită de subfebrilitate, astenie fizică, inapetență, paloare, transpirații nocturne, insomnie, nervozitate, scădere ponderală, simptome cu o vechime de 2-3 săptămâni trebuie considerați ca potențiali bolnavi de TB. În aceste cazuri medicul de familie trimite pacientul suspect la dispensarul de pneumoftiziologie sau la secția/spitalul de pneumoftiziologie (dacă se consideră urgență medicală majoră).

Dacă în urma investigațiilor, diagnosticul de TB pulmonară se confirmă, medicul pneumolog din secția/spitalul de pneumoftiziologie **trebuie să anunțe în termen de 48 de ore** dispensarul în teritoriul căruia bolnavul are domiciliul real, declarat (indiferent de adresa sa legală, înscrisă în documentele de identitate), completând fișa de anunțare a cazului de TB.

Medicul pneumolog din dispensarul de pneumoftiziologie teritorial va informa, prin scrisoare medicală, pe medicul de familie asupra apariției cazului de îmbolnăvire TB, iar pe medicul epidemiolog/de sănătate publică numai în cazul focarelor problemă, în vederea declanșării anchetei epidemiologice, în termen de maxim 3 zile de la primirea fișei de anunțare sau de la depistarea cazului.

Depistarea intensivă în vederea diagnosticului precoce al TB constă în identificarea suspecților prin control clinic repetat, urmată de evaluarea acestora prin examen bacteriologic al sputei pentru bK și examen radiologic. Este responsabilitatea serviciilor de asistență medicală primară, a medicilor școlari, a medicilor de medicina muncii, medicii specialiști care au îngrijire grupuri de risc pentru TB, rețeaua de asistenți comunitari, etc. Depistarea intensivă se adresează următoarelor grupuri vulnerabile pentru TB:

- pauperii extremi, persoanele fără adăpost, asistații sociali,
- infecției HIV,
- utilizatorii de droguri,
- comunitățile de romi,
- populația din penitenciare/din alte instituții corecționale,
- persoanele spitalizate cronic în unități de psihiatrie,
- cazurile de neoplasm, diabet zaharat, hepatită cu virus B sau C cu tratament specific,
- persoanele care urmează tratamente imunosupresive pentru diverse afecțiuni, transplantați de organe și colagenoze tratate cu imundeprsoare (de exemplu anti-TNF alfa),
- etilicii cronici,
- personalul care lucrează în unitățile sanitare,
- persoanele din focarele vechi de TB în care se repetă episoadele de îmbolnăvire,
- muncitorii expuși noxelor coniotice/cu pneumoconioze, cei de pe șantiere de construcții, cei cazați în dormitoare comune, navetiștii,
- contactii bolnavilor de TB,
- persoanele din căminele de bătrâni, din căminele spital,
- pacienții hemodializați.

Selectarea persoanelor ce trebuie examinate precum și ritmicitatea acestor controale se face în funcție de gradul de risc, prin colaborare între medicii de familie, medicii care îngrijesc aceste categorii vulnerabile și medicii pneumologi din dispensarele de pneumoftiziologie teritoriale.

Vaccinarea BCG

Vaccinarea BCG, *metodă de imunizare activă* care prin inocularea în organismul uman neinfectat a unei cantități de micobacterii atenuate, dar care își păstrează calitățile antigenice, determină atât imunizarea cât și instalarea alergiei tuberculinoase.

Vaccinul BCG (bacilul Calmette-Guerin) este un vaccin viu, o sușă atenuată de *M. bovis*. Sistarea producției de vaccin BCG în România a determinat achiziționarea altor produse biologice BCG omologe de la alți producători. Produsul aflat actual în uz este BCG Vaccine SSI produs Statens Serum Institute din Danemarca.

Indicații. În România, BCG vizează obligatoriu doar nou-născuții. Vaccinarea se efectuează nediscriminatoriu la toți nou-născuții, la vârsta de 4-7 zile (dacă nu există contraindicații), odată cu externarea din maternitate și fără testare tuberculinoasă prealabilă. Dacă din varii motive nou-născutul nu a putut fi vaccinat în maternitate și nu prezintă contraindicații urmează să fie recuperat vaccinal de către medicul de familie, până la vârsta de 3 luni fără testare tuberculinoasă.

Recuperarea celor nevaccinați din diferite motive (născuți în străinătate, contraindicații ale vaccinării la naștere) se poate realiza până la vârsta de 7 ani. La copii în vârstă de peste 3 luni, recuperarea în vederea vaccinării BCG va fi efectuată numai după avizul medicului pneumolog și după testare tuberculinoasă prealabilă.

Repetarea vaccinării nu se justifică. Revaccinarea s-a sistat în România din anul 1995.

Tehnică. Tehnica vaccinării BCG trebuie respectată cu strictețe, conform indicațiilor din prospectul produsului biologic utilizat. În caz contrar, riscul de apariție al reacțiilor adverse postvaccinale indesezirabile (RAPI) este mare.

Complicațiile vaccinării sunt foarte rare în cazul unei vaccinări corecte. La nivel local poate apărea complexul BCG anormal: ulcerația locală, abcesul s.c. la locul inoculării, adenopatia loco-regională supurată, fistulizată sau nu. Tratamentul constă în incizia și drenajul ganglionului și aplicarea de pansamente uscate până la vindecare. Cu totul excepțional se pot produce complicații diseminative localizate sau generalizate (BCG-ita): otite, localizări osteoarticulare, leziuni renale, determinări mediastino-pulmonare, granulii, adenopatii periferice multiple, meningite, etc. Toate complicațiile sistemice se tratează ca și TB diseminativă gravă, cu scheme care nu includ Pirazinamida – la care *M. bovis* este rezistent natural.

Contraindicațiile vaccinării BCG sunt în general temporare: stare febrilă, leziuni tegumentare eruptive, greutate < 2500 g. Contraindicațiile absolute sunt reprezentate de infecția HIV, imunodeficiențe congenitale, leucemii, limfoame, neoplazii, tratamente imunosupresoare cu corticosteroizi, antimetaboliți, agenți alkilanți, etc.

Studii controlate au evidențiat că vaccinarea BCG conferă doar o protecție parțială care nu previne primoinfecția, nu previne reactivarea infecției latente și nu influențează TB pulmonară a adulților. Imunitatea vaccinală previne însă diseminarea hematogenă (bacilemia), metastazele postprimare și crește capacitatea de rezistență la suprainfecția ulterioară exogenă.

Chimioprofilaxia

Scopul chimioprofilaxiei este de a împiedica dezvoltarea unei TB active la persoanele care au venit în contact cu o sursă de infecție (bolnav cu TB pulmonară cu M+). Se adresează în special copiilor, adolescenților (12-16 ani) și tinerilor (până la 19 ani).

Criteriile de luat în considerație în stabilirea indicațiilor sunt: testul cutanat la PPD, vârsta și starea de imunitate a persoanei examinate. În acest context, indicațiile de chimioprofilaxie sunt:

- Nou-născuți din focarul de TB
- Copiii și adolescenții până la 19 ani din focarul de TB:
 - cei cu IDR+, cel puțin 6 luni;
 - cei cu IDR- timp de 3 luni, apoi repetă IDR. În caz de viraj tuberculinic (IDR+) chimioprofilaxia se continuă cel puțin 6 luni, iar în caz de IDR- se întrerupe numai dacă dispare sursa de contagiune (negativare bacteriologică sau izolare).
- Adulți până la 35 de ani, numai la persoanele care prezintă factori de risc și au IDR+:
 - boli imunosupresoare (leucemii, limfoame, boală Hodgkin, imunodeficiențe câștigate sau dobândite);
 - imunosupresie medicamentoasă (chimioterapie anticanceroasă, steroizi);
 - insuficiență renală cronică;
 - pneumoconioze;
 - diabet zaharat tip I necontrolat;
 - sd. de malabsorbție, subnutriție cronică, ulcer duodenal cronic, gastrectomizați (în special cei cu nutriție proastă).
- Persoanele supuse terapiei biologice imunosupresoare tip anti-TNF α , indiferent de vârstă, dacă se poate dovedi infecția latentă.

Se recomandă monoterapia cu HIN administrată zilnic (7/7) 10 mg/kgc/zi la copii și 5 mg/kgc/zi la adulți (maxim 300 mg/zi), cu o durată de 6-9 luni pentru imunocompetenți și 9-12 luni pentru imunodeprimați. La profilaxia medicamentoasă cu izoniazidă se recomandă asocierea piridoxinei (vitamina B₆), 5-10mg/zi la copil și 50-75 mg la adult.

În cazul unui contact cu sursă bK HIN-rezistentă, poate fi luată în discuție profilaxia și cu alte droguri antituberculoase. Chimioprofilaxia dublă sau cu mai multe medicamente este în principiu interzisă.

Măsuri de reducere a transmiterii nosocomiale a infecției tuberculoase

Aceste măsuri se aplică în funcție de resursele disponibile. Ele trebuie să se bazeze pe următoarele principii:

- camerele unde sunt spitalizați pacienții cu tuberculoză trebuie să fie însoțite și să aibă o ventilație eficientă;
- nu trebuie spitalizați în același loc pacienți cu tuberculoză și pacienți cu SIDA; de asemenea, trebuie să se asigure separarea cazurilor cu tuberculoză, mai ales confirmată bacteriologic, de cazurile cu alte afecțiuni respiratorii;
- este necesară o ventilație adecvată a laboratoarelor de bacteriologie unde se efectuează culturile MTB și a spațiilor unde se recoltează sputa sau se efectuează bronhoscopii.

În general, după două săptămâni de tratament, bolnavii cu tuberculoză activă M+ nu mai sunt contagioși, dacă MTB ce a determinat boala este sensibil la antituberculoasele administrate. Dacă pacienții au MDR-TB există riscul de infecție cu germeni rezistenți, de aceea trebuie luate măsuri de izolare a acestora.

CONTROLUL TUBERCULOZEI

În perioada 1943-1972 s-au înregistrat cele mai mari progrese în controlul TB prin descoperirea unui tratament eficient. Acest fapt a condus la ameliorarea indicatorilor, prin aplicarea chimioterapiei asociate de lungă durată dar și la scăderea interesului lumii științifice și organizațiilor publice pentru TB. Astfel încât, deteriorarea infrastructurii pentru controlul TB, chimioterapia de scurtă durată, permisiunea autoadministrării în ambulatoriu au condus, începând cu anul 1980 la o rată mai mare de eșecuri și de chimiorezistențe. În plus tot în această perioadă se înregistrează startul epidemiei HIV, coinfecția HIV/TB producând ulterior o epidemie explozivă.

Din aceste motive și bazându-se pe experiența internațională și pe rezultatele de bună practică dobândite în controlul tuberculozei în SUA, țări din Africa și Asia, în 1994 OMS și IUATLD au propus strategia DOTS care reprezintă o combinație între componente medicale, tehnice și manageriale și care s-a dovedit a fi cea mai eficientă strategie pentru controlul epidemiei de tuberculoză.

În 1997 OMS și IUATLD au raportat pentru prima oară informații asupra rezistenței la droguri, din 35 de țări iar în martie 2006 OMS și CDC atrag atenția asupra XDR-TB (chimiorezistență extinsă).

Strategia DOTS reprezintă o combinație între componente medicale, tehnice și manageriale și include **cinci componente** cheie:

1. Angajamentul guvernului de a sprijini activitățile de control ale tuberculozei;
2. Detectarea cazurilor prin examen microscopic al sputei la pacienții simptomatici care se prezintă la examenul medical (**D = Direct**);
3. Tratamentul standardizat, direct observat, cu durata între 6 și 8 luni (**O = Observed**);
4. Aprovizionarea regulată, neîntreruptă, cu toate medicamentele antituberculoase esențiale (**T = Treatment**);
5. Un sistem standardizat de evidență și raportare care să permită evaluarea rezultatelor tratamentului pentru fiecare pacient în parte și pentru întreg programul de control al tuberculozei (**S = Standardized**).

Strategia s-a dovedit eficientă în egală măsură, în țări mari sau mici, mai bogate sau mai sărace, adresându-se deja milioanele de pacienți din întreaga lume. Strategia OMS/IUATLD de control al TBC poate preveni decese și invalidități la persoane din grupele de vârstă cele mai productive și în același timp poate utiliza în mod eficient resursele financiare limitate prin reducerea duratei de spitalizare, a numărului de paturi ocupate și a altor intervenții costisitoare. Efectul final al aplicării corecte a strategiei DOTS este reducerea constantă a ratei de incidență a tuberculozei.

În România, aplicarea strategiei DOTS a fost începută în 1998, printr-un Proiect pilot implementat în județul Iași. Extinderea aplicării acestei strategii a fost făcută apoi treptat, acoperind din ce în ce mai multe județe astfel încât, începând cu luna aprilie 2005 întreaga populație a țării este inclusă în această strategie de control al tuberculozei. Primul Program Național de Combatere a Tuberculozei (PNCT) a fost elaborat cu asistența tehnică din partea OMS pentru perioada 1997- 2000. Al doilea PNCT a acoperit perioada 2001- 2005 și actual ne ghidăm încă după PNCT 2007 – 2011, în așteptarea aprobării PNCT 2013 - 2017, pe care l-am folosit însă în elaborarea acestui curs, în dorința de a oferi informații „la zi”.

Scopul acestui ultim program este de reducerea a mortalității, morbidității și transmiterii TB, până când aceasta nu va mai reprezenta o problemă națională de sănătate publică. Pentru atingerea acestui scop, PNCT își propune următoarele obiective:

- Reducerea, până în 2017, cu 50% a prevalenței și a mortalității TB, în comparație cu nivelurile din anul 2002;
- Menținerea unei rate de depistare a cazurilor noi de TB pulmonară pozitive la microscopie de peste 70%, până în 2017;
- Menținerea unei rate de succes terapeutic de cel puțin 85% la cazurile noi pozitive de TB pulmonară, până în 2017.

Acțiunile prin care se îndeplinesc aceste obiective sunt:

- Menținerea implementării și îmbunătățirea strategiei DOTS la nivel național:
 - asigurarea angajamentului politic, inclusiv prin finanțarea adecvată și neîntreruptă;
 - depistarea precoce a cazurilor prin asigurarea examenului bacteriologic de calitate: până în 2017, rata de depistare a cazurilor de TB va fi menținută peste 70%, iar numărul de cazuri notificate sub 20000 pe an;
 - asigurarea tratamentului standard: până în 2017, rata de succes terapeutic a cazurilor noi pulmonare pozitive va fi menținută peste 85%;
 - monitorizarea și evaluarea performanței și impactului: până în 2017 va fi asigurat și menținut un sistem solid de monitorizare și evaluare, care va asigura o comunicare constantă între nivelurile central și periferic.
- Abordarea coinfecției TB/HIV, a MDR-TB, precum și a nevoilor grupurilor sărace și vulnerabile, prin intermediul:
 - extinderii activităților de colaborare în domeniul coinfecției TB/HIV;
 - îmbunătățirii managementului și prevenirii MDR-TB.
- Contribuția la consolidarea sistemului de sănătate prin:
 - formarea capacității resurselor umane necesare pentru controlul TB;
 - consolidarea măsurilor de control al transmiterii infecției TB în unitățile sanitare din rețeaua de pneumoftiziologie;
 - creșterea capacității laboratoarelor TB.
- Creșterea implicării tuturor furnizorilor de servicii medicale în controlul TB prin consolidarea abordărilor de tip mixt public-public și public-privat și a celor conforme cu Standardele Internaționale pentru Îngrijirea Tuberculozei.
- Încurajarea pacienților cu TB și a comunităților în scopul combaterii TB prin activități de *advocacy*, comunicare și mobilizare socială.
- Facilitarea și promovarea cercetării prin intermediul promovării cercetării operaționale programatice.

BIBLIOGRAFIE

1. Bercea O, Panghea P: Breviar de tuberculoză, *Editura Medicală - 1999, București*
2. O. Bercea, Olimpia Nicolaescu: Ftiziologie – curs pentru studenți, *Universitatea independentă "Titu Maiorescu", Ed. Printech, 1999*
3. Bumbăcea D, Dițiu L, Toma C, Tudose C și col: Tuberculoza – curs pentru studenți. *Tipografia Everest, 2005*
4. Didilescu C, Nicolaescu O: Tuberculoza pulmonară. În: Ghiduri de practică medicală, sub red. Gherasim L, *Editura Infomedica, 1999, volumul 1: 149-82*
5. Marica C, Didilescu C, Tănăsescu M, Murgoci Gm Arghir O: Compendiu de tuberculoză. *Editura Curtea Veche 2011*
6. Nicolaescu O: Tuberculoza extrapulmonară – pleurezia tuberculoasă, pericardita tuberculoasă, tuberculoza sistemului nervos central. În: *Tuberculoza – trecut, prezent, viitor*, sub red. C. Didilescu și Const. Marica, Editura Universitară „Carol Davila”, Buc. 2004, pag. 255-294
7. Nicolaescu O: Aspecte speciale privind tuberculoza. În: *Tuberculoza – trecut, prezent, viitor*, sub red. C. Didilescu și Const. Marica, Editura Universitară „Carol Davila”, Buc. 2004, pag. 337-389
8. Nicolaescu O, Brătănescu S: Pneumonii la imunodeprimați. *Editura Universității din Pitești, 2008*
9. Nicolaescu O, Popescu L, Zlatev-Ionescu M: Manual de medicină respiratorie. *Versiune electronică, INVEL-Multimedia, 2009*
10. Raviglione MC, O'Brien RJ: Tuberculosis. În: *Harrison's principles of internal medicine. McGraw-Hill Medical Publishing Division 2005, 16th edition, 150: 953 – 66*
11. Raviglione MC, O'Brien RJ: Tuberculosis. În: *Harrison's principles of internal medicine. McGraw-Hill Medical Publishing Division 2008, 17th edition, Chapter 158*
12. *** Ministerul Sănătății, Autoritatea de Sănătate Publică, Comisia de Pneumologie, Departamentul Central de Management al PNCT: Ghid metodologic de implementare a Programului Național de Control al Tuberculozei 2007-2011, *Institutul Național de Pneumologie „Marius Nasta” București 2007*
13. *** WHO policy on collaborative TB/HIV activities. Guidelines for national programmes and other stakeholders. *World Health Organization 2010*
14. *** Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, update. *World Health Organization 2011*
15. *** Global Tuberculosis Report. *World Health Organization 2012*
16. *** Norme metodologice de implementare a programului național de control al tuberculozei (draft), *Institutul Național de Pneumologie „Marius Nasta” București 2012*