|  |  |
| --- | --- |
| A |  **MINISTERUL SĂNĂTĂŢII AL REPUBLICII MOLDOVA** |



 **UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE**

 **,,NICOLAE TESTEMIȚANU’’ DIN REPUBLICA MOLDOVA**

**INFECȚIA CU HIV LA ADULT ȘI**

**ADOLESCENT**

**Protocol clinic național**

**(ediția III)**

 **PCN – 211**

**Chișinău, 2022**

**Aprobat în cadrul şedinţei Consiliului de experţi al Ministerului Sănătăţii**

**din 20.05.2022, proces verbal nr. 3**

**Aprobat prin ordinul Ministerului Sănătăţii al Republicii Moldova**

**nr.538 din 07.06.2022 din Cu privire la elaborarea Protocolului clinic naţional**

**„ Infecţia cu HIV la adult și adolescent”**

# CUPRINS

[**ABREVIERI** 3](#_Toc94860985)

[**SUMARUL RECOMANDĂRILOR** 4](#_Toc94860986)

[**PREFAŢĂ** 5](#_Toc94860987)

[**A. PARTEA INTRODUCTIVĂ** 6](#_Toc94860988)

[A.1. Diagnosticul: Infecția cu HIV 6](#_Toc94860989)

[A.2. Codul bolii 6](#_Toc94860990)

[A.3. Utilizatorii: 6](#_Toc94860991)

[A.4. Scopurile protocolului: 6](#_Toc94860992)

[A.5. Data elaborării protocolului: 2014 7](#_Toc94860993)

[A.6. Data actualizării protocolului: 2018, 2021 7](#_Toc94860994)

[A.7. Data următoarei revizuiri: 2024 7](#_Toc94860995)

[A.8. Lista autorilor și persoanelor care au participat la elaborarea și revizuirea protocolului 7](#_Toc94860996)

[A.9. Definițiile folosite în document 8](#_Toc94860997)

[A.10. Informaţia epidemiologică 9](#_Toc94860998)

[A.11. Justificarea bazei de dovezi 10](#_Toc94860999)

[**B. PARTEA GENERALĂ** 11](#_Toc94861000)

[B.1. Nivel de asistență medicală primară 12](#_Toc94861001)

[B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulatoriu (cabinetul teritorial, cabinetul raional) 13](#_Toc94861002)

[B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească 15](#_Toc94861003)

[**C.1. ALGORITMII DE CONDUITĂ** 17](#_Toc94861004)

[C.1.1. Algoritmul de diagnosticare a infecției cu HIV, conform prevederilor Ghidului național de diagnostic de laborator al infecției cu HIV 17](#_Toc94861005)

[C.1.2. Algoritmul general de conduită al pacientului 17](#_Toc94861006)

[C.1.3. Algoritmul terapiei medicamentoase 18](#_Toc94861007)

[**C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ŞI PROCEDURILOR** 19](#_Toc94861008)

[C.2.1. Clasificarea clinică 19](#_Toc94861009) [C.2.2. Profilaxia](#_Toc94861010) 20

[C.2.2.1. Factorii de risc 20](#_Toc94861011)

[C.2.2.2. Screeningul 21](#_Toc94861012)

[C.2.3. Conduita pacientului 22](#_Toc94861013)

[C.2.3.1. Anamneza 22](#_Toc94861014)

[C.2.3.2. Examenul fizic 24](#_Toc94861015)

[C.2.3.3. Investigațiile paraclinice 25](#_Toc94861016)

[C.2.3.4. Criteriile de spitalizare 27](#_Toc94861017)

[C.2.3.5. Tratamentul 27](#_Toc94861018)

[**D. RESURSELE UMANE ŞI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR DIN PROTOCOL** 37](#_Toc94861019)

[D.1. Instituțiile de asistență medicală primară 37](#_Toc94861020)

[D.2. Instituțiile / secțiile de asistență medicală specializată de ambulatorui 37](#_Toc94861021) [D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secțiile pentru tratamentul persoanelor infectate cu Hiiv 37](#_Toc94861022)

[**E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI** 39](#_Toc94861023)

[**ANEXE** 43](#_Toc94861024)

[Anexa 1. Lista preparatelor ARV și dozele recomandate pentru adulți și adolescenți 43](#_Toc94861025)

[Anexa 2. Profilaxia Infecțiilor oportuniste 45](#_Toc94861026)

[Anexa 3. Ghidul pacientului 47](#_Toc94861027)

[Anexa 4. Fișa standardizată de audit medical bazat pe criterii, pentru Protocolul clinic național „*Infecția cu HIV la adult și adolescent*” 51](#_Toc94861028)

[**BIBLIOGRAFIE** 54](#_Toc94861029)

# ABREVIERI

|  |  |
| --- | --- |
| **AlAT** | Alaninaminotransferază |
| **AMP** | Asistență medicală primară |
| **AMSA**  | Asistență medicală specializată de ambulator |
| **ARV** | Antiretroviral |
| **AsAT** | Aspartataminotransferază |
| **APG** | Adenopatie generalizată |
| **BSB** | Bărbați care practică sex cu bărbați |
| **CD4** | Limfocite T helper care au markeri pe suprafața lor și sunt țintă pentru HIV |
| **CMV** | Citomegalovirus |
| **GGTP** | Gamaglutamintransferază  |
| **HBsAg** | Antigenul de suprafaţă al virusului hepatic B |
| **HDL** | Lipoproteine cu densitate mare |
| **HIV** | Virusul imunodeficienței umane |
| **IgG** | Imunoglobulină G |
| **INTI** | Inhibitor nucleozidic/nucleotidic al reverstranscriptazei |
| **INNTI** | Inhibitor non-nucleozidic al reverstranscriptazei |
| **II** | Inhibitor al integrazei |
| **IO** | Infecție oportunistă |
| **IP** | Inhibitor al proteazei |
| **ITS** | Infecții cu transmitere sexuală |
| **LDH** | Lactatdehidrogenază |
| **LDL** | Lipoproteine cu densitate mică |
| **LDS** | Lipide cu densitate scăzută |
| **LF-LAM**  | Analiză lipoarabinomanană |
| **LMP** | Leucoencefalopatie multifocală progresivă |
| **LS** | Lucrătorii sexului |
| **MAI** | Mycobacterium avium-intracellulare |
| **OMS** | Organizaţia Mondială a Sănătăţii |
| **PCDI** |  Persoane consumatoare de droguri injectabile |
| **PCN** | Protocol clinic național |
| **PPE/PrEP** | Profilaxia post-expunere/Profilaxia pre-expunere |
| **PTH** | Persoane care trăiesc cu HIV |
| **PTMF** | Profilaxia transmiterii materno-fetale |
| **RM** | Republica Moldova |
| **RMN** | Rezonanță magnetică nucleară |
| **RMP** | Reacția de micro-precipitare |
| **SDMC** | Spitalul de Dermatologie și Maladii Comunicabile |
| **SIDA** | Sindromul imunodeficienței umane achiziționate |
| **SIRI** | Sindromul inflamator de recuperare a imunității |
| **SNC** | Sistemul nervos central |
| **TARV** | Tratament antiretroviral |
| **TB** | Tuberculoză |
| **TC** | Tomografie computerizată |
| **TMP/SMX** | Trimethoprim (TMP) / Sulfamethoxazol (SMX) |
| **VHB** | Virusul hepatic B |
| **VHC** | Virusul hepatic C |
| **VHS** | Virusul herpes simplex  |

#

# [SUMARUL RECOMANDĂRILOR](file:///C%3A%5CUsers%5Cuser%5CDesktop%5C2.Proiect%20PCN-371%20Infec%C8%9Bia%20cu%20coronavirus%20de%20tip%20nou%20%28COVID-19%29%2C%20editia%20VII%20-%2014.01.2022%2C%20ora%2013.30.docx#_SUMARUL_RECOMANDĂRILOR)

1. Toți pacienții sunt tratați indiferent de stadiul bolii și la orice valoare CD4.
2. Inițierea TARV este recomandată cât mai curând posibil (în aceeași zi în care a fost confirmat diagnosticul HIV, dacă pacienții sunt de acord).
3. Investigațiile paraclinice obligatoriu Hemoleucograma, investigația biochimică a sângelui ((AlAT), (AsAT), creatinina, clearance-ul creatininei), screeningul la sifilis, HbsAg și anti-HCV sumar, Antigenul de Criptococcus (în caz numărul limfocitelor CD4˂100/mm3), HLA-B\*5701 (la intenția de a indica ABC), screening clinic la TB (la necesitate - proteina C, LF-LAM Ag, Radiografia cutiei toracice, Xpert MTB/RIF)
4. În cazul rezultatului pozitiv la Ag Criptococcus și excluderea meningitei criptococice inițierea TARV - peste 2 săptămâni de la inițierea tratamentului preventiv anti-criptococic.
5. În cazul stabilirii diagnosticului de meningită criptococică inițierea TARV - nu mai devreme de 4-6 săptămâni de la inițierea tratamentului meningitei.
6. În cazul stabilirii diagnosticului TB, TARV va fi inițiat nu mai devreme de 7-14 zile de la inițierea tratamentului TB (în caz de meningită, nu mai devreme de 4 săptămâni).
7. Preparatul de bază pentru inițierea TARV este DTG (pentru toate categoriile de pacienți).
8. În schemele de prima linie alternative este recomandată utilizarea EFV în doza 400 mg.
9. În cazul în care pacientului i se administrează tratament anti-TB cu Rifampicină, doza DTG se dublează și se administrează de 2 ori/zi: DTG 50mg la fiecare 12h, sau este necesară schimbarea schemei TARV: DTG → EFV 400mg. În cazul utilizării tratamentului anti-TB cu Bedaquilină, este necesar de administrat schemele TARV pe bază DTG 50mg.
10. TARV de linia a doua se utilizează imediat după eșecul virusologic.
11. În schemele de linia II este recomandată utilizarea DTG, dacă pacientul nu a primit în schema precedentă.
12. După eșecul la schemele de linia II, se recomandă utilizarea IP bustați.
13. În schemele de linia a doua IP se recomandă utilizarea LPV/r (ATV/r), iar, în cazul imposibilității utilizării acestuia, ca alternativă se va utiliza DRV/r.
14. Utilizarea LPV/r cu schemele de tratament antituberculos care conțin Rifampicină vor necesita ajustarea dozei. Utilizarea ATV/r și DRV/r nu este recomandată în combinație cu Rifampicină;
15. Eșecul virusologic - ARN HIV > 1000 copii/ml bazată pe două testări consecutive a ARN HIV în 3 luni, cu suport pentru aderența la TARV.
16. Sindromul de reconstrucție inflamatorie imună (SIRI) - agravarea paradoxală a stării clinice după inițierea TARV (la 1/3 pacienți cu nivelul CD4 foarte jos - <100 celule/mm³) și apare ca rezultat al reconstruirii imunității datorită administrării TARV.
17. Schemele de linia a treia se vor utiliza INTI care nu au fost administrați anterior.
18. În cazul pacienților experimentați cu IP, doza recomandată a DRV/r trebuie sa fie – 600 mg/100mg, de două ori/zi.
19. Monitorizarea încărcăturii virale cea mai eficientă metoda de monitorizarea tratamentului, se efectuează - la prima vizită a pacientului/inițierea TARV, după 6 luni de la inițiere, reinițiere sau modificarea schemei, la fiecare 12 luni.
20. Testarea la CD4 de rutină poate fi oprită după ce pacientul devine stabil în TARV.
21. Pacient stabil în TARV
* administrarea TARV timp de cel puțin 6 luni;
* absența maladiilor acute la moment (nu includ comorbiditățile cronice ținute sub control);
* aderența la tratament pe tot parcursul vieții;
* obținerea a cel puțin un rezultat ARN HIV <40 copii/ml, numărul CD4 >200 celule/mm3, absența simptomelor în ultimele 6 luni.

 21. Schemele recomandate pentru profilaxia Pneumoniei cu *Pneumocystis jirovecii* și Toxoplazmoză cerebrală cu Sulfamethoxazol+Trimethoprim

* 1 comprimat (400/80 mg) per os, o dată/zi;
* 1 comprimat (800/160 mg) sau 2 pastile (400/80 mg) per os, 3 ori pe săptămână (ex: luni, miercuri, vineri);
* 1 comprimat (800/160 mg) per os, o dată/zi.
1. Terapia preventivă cu Isoniazidă, pe durata a cel puțin 6 luni, este indicată persoanelor care trăiesc cu HIV, indiferent de gradul lor de imunodeficienţă.
2. Rifapentină 900 mg și Isoniazidă 900 mg, săptămânal, timp de 3 luni, pot fi oferite, ca o alternativă la 6 luni de monoterapie cu Isoniazidum, ca tratament preventiv atât pentru adulți, cât și pentru copii.
3. Profilaxia meningitei criptococice cu Fluconazol se recomandă la toți pacienții cu CD4 <100 celule/mm3 și cu rezultat pozitiv la antigenul criptococic.

#

# PREFAŢĂ

Protocolul clinic național „Infecția cu HIV la adult și adolescent” este elaborat și revizuit în baza ultimelor recomandări ale OMS: *WHO consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach*, July 2021 - <https://www.who.int/publications/i/item/9789240031593>, care se axează pe principiile medicinei bazate pe dovezi.

Protocolul clinic național „Infecţia cu HIV la adult și adolescent” se adresează, în primul rând, medicilor infecționiști, medicilor de familie, dar și tuturor specialiștilor disciplinelor conexe: ftiziatri, neurologi, oncologi, implicați direct în acordarea serviciilor medicale PTH.

Îmbunătățirea calității asistenței medicale acordată PTH se află permanent în obiectivul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova.

Protocolul clinic național „Infecția cu HIV la adult și adolescent” a fost elaborat și revizuit, conform Metodologiei privind elaborarea, aprobarea și implementarea PCN în RM, aprobată prin ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale nr. 1540 din 27 decembrie 2018, de un grup de specialiști în domeniu, discutat public cu toți partenerii naționali și internaționali implicați în controlul infecției HIV/SIDA și ITS, inclusiv sectorul civil și agențiile internaționale prezente în sectorul de sănătate.

Protocolul clinic național „Infecția cu HIV la adult și adolescent” a fost elaborat cu suportul financiar al Fondului Global pentru combaterea SIDA, TB și Malariei, în cadrul Grantului HIV, și cu asistența tehnică a experților internaționali și a biroului de țară a OMS și UNAIDS.

# A. PARTEA INTRODUCTIVĂ

## A.1. Diagnosticul: Infecția cu HIV

Exemple de diagnostic clinic:

1. Infecția cu HIV asimptomatică, stadiul A1.
2. Infecția cu HIV asimptomatică, stadiul A1, sindrom retroviral acut.
3. Infecția cu HIV simptomatică, stadiul B2, candidoză orofaringiană.
4. Infecția cu HIV simptomatică, stadiul C3, toxoplasmoză cerebrală. Wasting sindrom.

##

## A.2. Codul bolii

|  |  |
| --- | --- |
| **Cod DRG CIM 10** | **Boli asociate cu HIV** |
| Z21 | Stare de infecție asimptomatică cu virusul imunodeficienței umane (HIV) |
| B20 | Boli prin virusul imunodeficienței umane (HIV) |
| B20.0 | Boala prin HIV cu infecții micobacteriene |
| B20.1 | Boala prin HIV cu alte infecții bacteriene |
| B20.3 | Boala prin HIV cu alte infecții virale  |
| B20.4 | Boala prin HIV cu candidoze |
| B20.6 | Boala prin HIV cu pneumopatie cu *Pneumocystis carinii*  |
| B20.8 | Boala prin HIV cu alte boli infecțioase și parazitare precizate  |
| B21 | Boala prin HIV cu tumori maligne |
| B22 | Boala prin HIV cu boli precizate |
| B22.0 | Boala prin HIV cu encefalopatie |
| B23 | Boala prin HIV cu alte stări  |
| B23.0 | Sindrom de infecție acută prin HIV  |
| B23.8 | Boala prin HIV cu alte stări precizate |
| B24 | Imunodeficiența umană (HIV) fără precizare  |

## A.3. Utilizatorii:

* medicii specialiști implicați direct în acordarea asistenței medicale pacienților infectați cu HIV și bolnavilor de SIDA (medicii din cabinetele teritoriale și raionale, cât și din secțiile specializate);
* medicii infecționiști din instituțiile/secțiile consultative raionale;
* medicii de familie din centrele medicilor de familie.

**Notă:** La necesitate, prevederile prezentului protocol pot fi aplicate și de alți specialiști.

## A.4. Scopurile protocolului:

1. de a spori calitatea diagnosticării, examinării și a tratamentului acordat pacienților infectați cu HIV;
2. de a preveni progresarea rapidă a infecției cu HIV, precum și de a preveni apariția infecțiilor oportuniste și a complicațiilor acestora;
3. de a asigura inițierea tratamentului ARV și a tratamentului infecțiilor oportuniste în termene oportune;
4. de a prelungi și spori calitatea vieții pacienților infectați cu HIV.

## A.5. Data elaborării protocolului: 2014

## A.6. Data actualizării protocolului: 2018, 2022

## A.7. Data următoarei revizuiri: 2027

## A.8. Lista autorilor și persoanelor care au participat la elaborarea și revizuirea protocolului

|  |  |
| --- | --- |
| **Nume, prenume** | **Funcția deținută** |
| ***Tiberiu Holban*** | șef al Catedrei de boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală, USMF „Nicolae Testemițanu” |
| ***Ina Bîstrițchi***  | conferențiar universitar, Catedra de boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală, USMF „Nicolae Testemițanu” |
| ***Iulian Oltu*** | director al Programului național de prevenire și control al infecției HIV/SIDA și ITS, IMSP Spitalul de Dermatologie și Maladii Comunicabile |
| ***Iurie Climașevschi*** | coordonator al Programului național de prevenire și control al infecției HIV/SIDA și ITS, IMSP Spitalul de Dermatologie și Maladii Comunicabile |
| ***Svetlana Popovici*** | coordonator Tratament Antiretroviral, Programul național de prevenire și control al infecției HIV/SIDA și ITS, IMSP Spitalul de Dermatologie și Maladii Comunicabile |
| ***Elena Golovco*** | medic infecționist, IMSP Spitalul de Dermatologie și Maladii Comunicabile |

**Protocolul a fost discutat, aprobat și contrasemnat:**

|  |  |
| --- | --- |
| **Denumirea instituţiei** |  **Persoana responsabilă**  |
| Comisia stiinţifico-metodică de profil Medicină comunitară | ***Gheorghe Plăcintă***, dr. hab. șt.med., prof.univ., președinte |
| Catedra de boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală, USMF „Nicolae Testemiţanu” | ***Tiberiu Holban***, dr. hab. șt.med., prof.univ., șef catedră |
| Comisia de specialitatea a MS în Medicina de familie | ***Ghenadie Curocichin***, dr. hab. șt.med., prof.univ., președinte |
| Comisia de specialitatea a MS în Farmacologie și farmacologie clinică.  | ***Bacinschi Nicolae****,* dr. hab. șt.med., prof.univ., președinte  |
| Comisia de specialitatea a MS în Medicina de laborator | ***Anatolie Vișnevschi,*** dr. hab. șt.med., prof.univ., președinte |
| Agenţia Medicamentului şi Dispozitivelor Medicale | ***Dragoș Guțu*,** director general |
| Compania Națională de Asigurări în Medicină | ***Ion Dodon,*** director general |
| Consiliul de Experți al Ministerului Sănătății | ***Aurel Grosu***, dr. hab. șt. med., prof.univ., președinte |

##  A.9. Definițiile folosite în document

**Infecția cu HIV** –este infecția produsă de virusul HIV (Human Immunodeficiency Virus), caracterizată printr-o evoluție de lungă durată în care se produce degradarea progresivă a imunității, în special celulară.

**Sindromul de imunodeficiență dobândită (SIDA - syndrome d'immunodéficience acquise** sau **AIDS - acquired immunodeficiency syndrome)** – este etapa finală a infecției, caracterizată prin imunodepresie severă (numărul limfocitelor CD4 fiind sub 200/mm3) și creșterea masivă a viremiei plasmatice, secundară imposibilității controlării replicării HIV și a sechestrării acestuia, în urma dezorganizării structurii țesuturilor limfoide. La această etapă apar, în special, infecțiile oportuniste și maladiile oncologice care determină, în final, decesul bolnavului.

**Infecții oportuniste** – caracterizează stadiul final (SIDA) al infecției HIV, în majoritatea cazurilor determinând decesul unei persoane seropozitive HIV. În categoria infecțiilor oportuniste asociate infecției HIV au fost incluse atât infecții oportuniste propriu-zise, care sunt condiționate de existența unei imunodepresii accentuate, neafectând persoanele imunocompetente (cuprinzând infecțiile cu *Pneumocystis jirovecii*, micobacteriile atipice, virusul JC, *Cryptococcus neoformans*, *Cryptosporidium parvum*, etc.), precum și infecții care apar și la imunocompetenți (tuberculoza, toxoplasmoza, infecțiile cu virusurile herpetice, diverse infecții bacteriene), dar care se manifestă diferit la seropozitivii HIV, de obicei mult mai grav, persistent, recidivant.

**Grupuri cheie** –un grup de persoane cu risc sporit de infectare cu HIV. În grupurile cheie sunt incluși:

* bărbații care fac sex cu bărbați;
* persoanele consumatoare de droguri injectabile;
* persoanele care se află în închisoare sau în detenție provizorie;
* lucrătorii sexului comercial;
* transgenderii.

**Grupuri vulnerabile** – grupuri de persoane care sunt vulnerabile la infecția cu HIV în anumite situații sau condiții, cum ar fi: tinerii, orfanii, persoanele cu dizabilități, lucrătorii migranți etc.

**Tratament antiretroviral** (TARV) – o combinație de medicamente care acționează prin diferite mecanisme asupra ciclului de replicare a HIV, împiedicându-l să se desfășoare. Sub acțiunea acestui tratament are lor reprimarea maximală a încărcăturii virale, restabilirea calitativă și cantitativă a imunității, prelungirea și îmbunătățirea calității vieții pacientului și prevenirea transmiterii ulterioare a infecției cu HIV.

**CD4** – sunt limfocite purtătoare a markerului de diferențiere CD4; sunt leucocite care luptă împotriva infecțiilor și joacă un rol important în funcționarea sistemului imunitar; sunt produse în splină, în ganglionii limfatici și în glanda timus, și circulă în întreg organismul, fiind transportate de către sânge; uneori sunt celule T-promotoare, care ajută la identificarea, atacarea și distrugerea bacteriilor specifice, a fungilor și a virusurilor care afectează organismul. Celulele CD4 sunt o țintă majoră pentru HIV, care se fixează pe suprafața lor, pătrund în ele și, fie se replică imediat, ucigând celulele CD4 în timpul replicării, fie rămân în stare de repaus, replicându-se mai târziu. Pe măsură ce virusul HIV pătrunde în celulele CD4 și se replică, numărul celulelor CD4 din sânge scade progresiv.

**ARN HIV** – material genetic al HIV. Cantitatea lui în sânge se corelează cu eficiența TARV.

**Aderența la TARV** – angajarea și participarea corectă a pacientului la planul de îngrijire și tratament, în colaborare cu medicul. Implică înțelegerea informațiilor medicale, consimțământul pacientului și stabilirea unei relații de parteneriat pacient-medic. Nivel mare al aderențeieste definit ca administrarea a peste 95 la sută din dozele prescrise.

**Rezistența HIV** **la TARV** – este rezultatul substituirii aminoacizilor în lanțul ARN al virusului. Aceasta are loc datorită capacităților precare de reproducere ale HIV. Majoritatea schimbărilor cauzează decesul virusului; alte modificări sunt viabile, iar virusul rezultant deține capacitatea de a supraviețui mecanismului TARV. În majoritatea cazurilor, rezistența conduce la o capacitate vitală a virusului mai precară, ceea ce înseamnă o rată de replicare mai lentă a HIV. Deși reprezintă un beneficiu pentru pacient, la debut, acesta rezultă în rezistență totală și rate mari de replicare ale virusurilor cu o capacitate vitală mai mică. Totuși, câteva combinații de caracteristici de rezistență pot echilibra acest dezavantaj, astfel încât unele caracteristici de rezistență rezultă, în final, într-un virus mai viabil/adaptat.

**Pacient stabil în TARV:**

* administrarea TARV timp de cel puțin 6 luni;
* absența maladiilor acute la moment (nu includ comorbiditățile cronice ținute sub control);
* aderența la tratament pe tot parcursul vieții;
* obținerea a cel puțin un rezultat ARN HIV <40 copii/ml, numărul CD4 >200 celule/mm3, absența simptomelor în ultimele 6 luni.

## A.10. Informaţia epidemiologică

În RM, infecția cu HIV continuă să fie o problemă majoră de sănătate publică, cu un mare impact medical, social și economic. La 1 ianuarie 2021, putem vorbi despre următoarele cifre:

* Numărul cumulativ al persoanelor înregistrate infectate cu HIV – 14.380;
* Numărul persoanelor cu statutul HIV+ stabilit în viață – 9.679;
* Numărul persoanelor depistate cu infecția HIV în anul 2020 – 674;

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Cazuri** | **2011** | **2012** | **2013** | **2014** | **2015** | **2016** | **2017** | **2018** | **2019** | **2020** | **Total****(din 1987)** |
| Total | 720 | 769 | 714 | 833 | 817 | 832 | 832 | 905 | 922 | 674 | 14.380 |
| Femei | 341 | 389 | 332 | 383 | 355 | 361 | 365 | 369 | 378 | 281 | 6.042 |
| Bărbați | 379 | 380 | 382 | 450 | 462 | 471 | 467 | 536 | 544 | 393 | 8.334 |

* Numărul persoanelor HIV+ decedate – 4.251;
* Numărul pacienților infectați cu HIV aflați în evidență activă – 8.233;
* În perioada 2013-2020, numărul persoanelor HIV+ incluse în TARV a înregistrat o în creștere constantă;

***Acoperirea cu TARV a persoanelor HIV+, Republica Moldova, 2014-2020***

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **2014** | **2015** | **2016** | **2017** | **2018** | **2019** | **2020** |
| Persoane în TARV, la sfârșit de an | 3.116 | 3.850 | 4.491 | 5.162 | 5.865 | 6.690 | 6.810 |
| Creșterea, comparativ cu anul precedent, % | 25,0 | 23,6 | 16,6 | 14,9 | 13,6 | 14,1 | 1,8 |
| Ponderea dintre persoanele HIV+ care-și cunosc statutul, % | 73,6 | 79,7 | 81,6 | 86,0 | 64,4 | 71,1 | 70,4 |

* Pe parcursul anului 2020, în TARV au fost incluse primar 721 de persoane, iar 267 de persoane au reinițiat tratamentul. Au abandonat tratamentul 631 de persoane și 189 de persoane din cele în TARV au decedat. Astfel, la sfârșitul anului 2020, în TARV se aflau 6.810 persoane HIV+, cu 120 mai mult comparativ cu sfârșitul anului 2019. Se cere de menționat și impactul pandemiei SARS-CoV-2 asupra înrolării și menținerii persoanelor în tratamentul ARV: în 2020, cota înrolării în TARV (cazurile de inițiere primară a tratamentului) s-a redus cu 33%, comparativ cu anul precedent, iar cazurile de abandon au crescut cu 78%, comparativ cu 2019.
* **Aderența la tratamentul ARV**. La finele anului 2020, rata aderenței la TARV, după 12 luni de la inițiere, a constituit circa 79%, comparativ cu anul precedent (85%). În perioada 2010-2020, cea mai mare rată de aderența la TARV, după 12 luni de la iniţierea tratamentului, a fost în anul 2010 și a constituit 88%.

***Dinamica ratei de aderență la TARV, după 12 luni de la inițierea tratamentului, Republica Moldova, 2010-2020***



##

## A.11. Justificarea bazei de dovezi

Protocolul clinic național „Infecția cu HIV la adulți și adolescenți” este conceput pentru a satisface standardele moderne din medicina bazată pe dovezi, pentru a consolida eficient sistemul integrat unic de îngrijire a pacienților cu HIV, la toate nivelurile de sănătate.

Măsurile de prevenire, de depistare la timp a HIV și prescrierea tratamentului adecvat inițiat precoce vor îmbunătăți în mod semnificativ calitatea asistenței medicale, ceea ce va duce la o reducere semnificativă a morbidității și mortalității asociate cu infecția cu HIV, precum și a costurilor de tratament pentru spitalizarea pacienților cu HIV, de handicap și de îngrijire a celor grav bolnavi.

Asigurarea accesului la terapie antiretrovirală pentru toate persoanele care trăiesc cu HIV este unul dintre factorii decisivi în reducerea răspândirii infecției HIV și este una din cele mai importante și eficace componente în prevenirea infecției cu HIV.

Programele TARV ar trebui să prevadă o îngrijire și o asistență complexă; monitorizarea și tratamentul trebuie să se axeze pe nevoile pacientului, ținându-se cont de de comportamentul său și modul său de viață, și trebuiesc efectuate în mod sistematic, de la detectarea și diagnosticarea infecției HIV.

Implicarea organizațiilor neguvernamentale, a comunităților de pacienți și a PTH în procesul de îngrijire și sprijinire a pacienților infectați cu HIV este esențială pentru asigurarea eficacității tratamentului.

Protocolul clinic național „Infecția cu HIV la adulți și adolescenți” este elaborat și revizuit în baza recomandărilor OMS: *WHO consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach*, July 2021, care se axează pe principiile medicinei bazate pe dovezi.

Dovezile și recomandările suplimentare sunt incluse din sursele: EACS Guidelines, version 10.1, October 2020. Recomandările din Protocolul clinic național „Infecția cu HIV la adulți și adolescenți” se bazează pe dovezi științifice și pe consensul opiniei experților. În Ghidul OMS pentru utilizarea preparatelor antiretrovirale pentru tratamentul și prevenirea infecției cu HIV, anul 2016, 2019, 2021, și în actualul Protocol clinic național, este utilizată analiza bazei de dovezi cu privire la sistemul GRADE, care include luarea în considerare a factorilor suplimentari: relația dintre riscuri și beneficii, acceptabilitatea (valorile și preferințele), costul și fezabilitatea. Valorile și preferințele pot afecta rezultatul dorit; de asemenea, este posibil să se pună la îndoială dacă este oportună utilizarea resurselor financiare pentru unele intervenții. În plus, în ciuda beneficiilor evidente, recomandările nu pot fi realizabile în anumite situații.

În funcție de gradul recomandării și de argumentarea științifică, toate recomandările pot fi împărțite în categoriile prezentate în *Tabelul 1* și *Tabelul 2*:

***Tabelul 1. Gradul recomandărilor***

|  |  |
| --- | --- |
| **Gradul recomandării** | **Definiție** |
| **Înalt**  | Există convingerea că punerea în aplicare a recomandării va da efectele dorite, care vor depăși consecințele nedorite. |
| **Moderat** | Există convingerea că punerea în aplicare a recomandării va da efectele dorite, care pot depăși consecințele nedorite. Cu toate acestea, recomandarea se aplică numai unui anumit grup de pacienți, contingent sau condiție, SAU datele noi pot schimba relația dintre risc și beneficiu, SAU beneficiile nu pot justifica costurile sau cerințele de resurse în orice condiții. |
| **Redus**  | Înainte de a face orice recomandare, este necesară o cercetare suplimentară. |

***Tabelul 2. Argumentarea științifică a recomandărilor***

|  |  |
| --- | --- |
| **Argumentarea științifică** | **Definiție** |
| **Înalt** | Este foarte puțin probabil ca cercetările ulterioare să modifice credibilitatea evaluării preliminare a impactului. |
| **Mediu**  | Este posibil ca cercetările ulterioare să modifice în mod semnificativ credibilitatea evaluării preliminare a impactului. |
| **Redus** | Este foarte probabil ca, pe parcursul unor cercetări ulterioare, să se obțină o evaluare preliminară a impactului și, eventual, o modificare a estimării preliminare. |
| **Foarte redus** | Orice evaluare preliminară a impactului este incertă. |

#

Protocolul clinic național „Infecția cu HIV la adulți și adolescenți” a fost elaborat și revizuit de comun acord cu un grup multidisciplinar de experți. Acesta a inclus reprezentanți ai Ministerului Sănătății; medici cu diverse specialități - infecționiști, epidemiologi, laboranți, interniști, de familie, obstetricieni-ginecologi, neonatologi; reprezentanți ai comunității științifice - departamentele universitare și postuniversitare din sistemul de învățământ; reprezentanți ai organizațiilor internaționale - OMS, UNAIDS, UNICEF; precum și reprezentanți interesați din sectorul civil - ONG-uri și PTH.

# B. PARTEA GENERALĂ

|  |
| --- |
| B.1. Nivel de asistență medicală primară |
| **Descrierea** | **Motivele** | **Pașii** |
| I | II | III |
| 1. Profilaxia primară
 | Profilaxia primară a infecției cu HIV vizează: identificarea grupurilor de risc în rândurile populației (PCDI și partenerii lor, LS și clienții lor, BSB), modul de viață care creează premise pentru infectarea cu HIV, combaterea și corectarea factorilor de risc de infectare (utilizarea drogurilor injectabile, relațiile sexuale neprotejate cu parteneri multipli, prestarea serviciilor sexuale fără măsuri de protecție, practicarea sexului neprotejat de către bărbați cu bărbați.). | **Obligatoriu:*** Informarea populației despre factorii de risc de infectare cu HIV (*Caseta 1*);
* Examinarea persoanelor din grupurile de risc (*Casetele 2 și 3*);
* Utilizarea instrumentarului medical și nemedical de unică folosință sau sterilizat corect;
* PCDI – Tratament farmacologic al dependenței de opiacee și includerea în programe de reducere a riscurilor;
* Utilizarea prezervativelor pentru contactele sexuale întâmplătoare;
* Monitorizarea aplicării PrEP;
* Monitorizarea aplicării PEP în primele 72 ore.

**Recomandabil:** * Informarea populației despre modul sănătos de viață;
* Informarea populației cu grup sporit de infectare despre ONG-urile existente abilitate cu suport în profilaxia HIV.
 |
| 1. Profilaxia secundară
 | Profilaxia secundară a infecției cu HIV vizează prevenirea infectării repetate cu HIV, dar cu altă tulpină. | **Obligatoriu:*** Informarea PTH despre factorii de risc de reinfectare cu HIV (*Caseta 1*).
 |
| 1. Screeningul
 | Depistarea precoce a persoanelor infectate cu HIV. | **Obligatoriu:*** Testarea la HIV prin utilizarea testelor rapide (*Caseta 2*).
 |
| 1. Tratamentul
 | 1. Tratamentul ARV, care are următoarele obiective:
* Clinice: prelungirea vieții și îmbunătățirea calității acesteia;
* Virusologice: reducerea maximă posibilă a încărcăturii virale pentru o perioadă maximă posibilă, pentru a stopa progresarea maladiei și a preveni și tergiversa dezvoltarea rezistenței medicamentoase;
* Imunologice: recuperarea imunologică cantitativă și calitativă, menită să prevină debutul infecțiilor oportuniste;
* Epidemiologice: reducerea transmiterii HIV.
1. Tratamentul și profilaxia infecțiilor oportuniste.
2. Tratamentul efectelor adverse la TARV și la medicamentele pentru profilaxia și tratamentul IO.
 | **Obligatoriu:*** Monitorizarea și supravegherea tratamentului care este indicat la nivelul asistenței medicale specializate de ambulator.
 |
| 1. Supravegherea
 | Scopul supravegherii constă în inițierea tratamentului ARV și a infecțiilor oportuniste în termene oportune, iar pentru pacienții care deja administrează tratament ARV - monitorizarea tratamentului indicat pentru: a obține o eficacitate clinică; a suprima progresarea infecției; a preveni dezvoltarea complicațiilor și a depista, precoce, eventualele efecte adverse la TARV; a spori calitatea vieții pacienților infectați cu HIV. | **Obligatoriu:*** Pacienții diagnosticați cu infecția HIV necesită inițierea TARV (*Caseta 8*);
* Evaluarea TARV la fiecare 6-12 luni (la necesitate, poate fi mai frecvent).

**Recomandabil:*** Dispensarizarea se va efectua în colaborare cu specialistul de la nivelul de asistență specializată de ambulator, care va efectua examinarea complexă și, la necesitate, va efectua corecția tratamentului o dată la 6-12 luni.
 |
| B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulatoriu (cabinetul teritorial, cabinetul raional) |
| **Descrierea** | **Motivele** | **Pașii** |
| I | II | III |
| 1. Profilaxia primară
 | Profilaxia primară a infecției cu HIV vizează: identificarea grupurilor de risc în rândurile populației (PCDI și partenerii lor, LS și clienții lor, BSB), modul de viață care creează premise pentru infectarea cu HIV, combaterea și corectarea factorilor de risc de infectare (utilizarea drogurilor injectabile, relațiile sexuale neprotejate cu parteneri multipli, prestarea serviciilor sexuale fără măsuri de protecție, practicarea sexului neprotejat de către bărbați cu bărbați.). | **Obligatoriu:*** Informarea populației despre factorii de risc de infectare cu HIV (*Caseta 1*);
* Examinarea persoanelor din grupurile de risc (*Casetele 2 și 3*);
* Utilizarea instrumentarului medical și nemedical de unică folosință sau sterilizat corect;
* PCDI - Tratament farmacologic al dependenței de opiacee și includerea în programe de reducere a riscurilor;
* Utilizarea prezervativelor pentru contactele sexuale întâmplătoare;
* Aplicarea PrEP;
* Aplicarea PEP în primele 72 ore.

**Recomandabil:** * Informarea populației despre modul sănătos de viață.
 |
| 1. Profilaxia secundară
 | Profilaxia secundară a infecției cu HIV vizează prevenirea infectării repetate cu HIV, dar cu altă tulpină. | **Obligatoriu:*** Informarea PTH despre factorii de risc de reinfectare cu HIV (*Caseta 1*).
 |
| 1. Screeningul
 | Depistarea precoce a persoanelor infectate cu HIV. | **Obligatoriu:*** Testarea la HIV prin utilizarea testelor rapide (*Caseta 2*).
 |
| 1. Diagnosticul
 | Diagnosticul infecției cu HIV se confirmă prin rezultatele pozitive la testarea rapidă efectuată conform prevederilor Ghidului național de diagnostic de laborator al infecției cu HIV. | **Obligatoriu:*** Confirmarea infecției HIV, conform prevederilor Ghidului național de diagnostic de laborator al infecției cu HIV;
* Anamneza (*Caseta 4*);
* Examenul clinic (*Caseta 5*);
* Investigațiile paraclinice obligatorii și recomandate, la necesitate (*Caseta 6*);
* Aprecierea stadiului infecției (*Tabelul 1*).
 |
| 1. Tratamentul
 | 1. Tratamentul ARV, care are următoarele obiective:
* Clinice: prelungirea vieții și îmbunătățirea calității acesteia;
* Virusologice: reducerea maximă posibilă a încărcăturii virale pentru o perioadă maximă posibilă, pentru a stopa progresarea maladiei și a preveni și tergiversa dezvoltarea rezistenței medicamentoase;
* Imunologice: recuperarea imunologică cantitativă și calitativă, menită să prevină debutul infecțiilor oportuniste;
* Epidemiologice: reducerea transmiterii HIV.
1. Tratamentul și profilaxia infecțiilor oportuniste.
2. Tratamentul efectelor adverse la TARV și la medicamentele pentru profilaxia și tratamentul IO.
 | **Obligatoriu:*** Tratamentul ARV (*Casetele 9-17*);
* Tratamentul pentru profilaxia IO (*Anexa 2*);
* Tratamentul IO;
* Tratamentul efectelor adverse la TARV și interacțiunii medicamentoase (Casetele 19-20).

**Recomandabil:**Tratamentul coinfecţiilor – hepatite virale C, etc. |
| 1. Supravegherea
 | Scopul supravegherii constă în monitorizarea pacientului și inițierea tratamentului ARV și a infecțiilor oportuniste în termene oportune, iar pentru pacienții care deja administrează tratament ARV - monitorizarea tratamentului indicat pentru: a obține o eficacitate clinică; a suprima progresarea infecției; a preveni dezvoltarea complicațiilor și a depista, precoce, eventualele efecte adverse la TARV; a spori calitatea vieții pacienților infectați cu HIV. | **Obligatoriu:*** Pacienții diagnosticați cu infecția HIV necesită inițierea TARV (*Caseta 8*);
* Evaluarea TARV la fiecare 6-12 luni (la necesitate, poate fi mai frecvent).
 |
| B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească |
| **Descrierea** | **Motivele** | **Pașii** |
| I | II | III |
| 1. Spitalizarea
 | * Pacienții care nu corespund criteriilor de spitalizare vor iniția TARV în condiții de ambulator (*Caseta 8*).
* Vor fi spitalizați pacienții care prezintă cel puțin un criteriu de spitalizare (*Caseta 7*).
 | Criteriile de spitalizare (*Caseta 7*). |
| 1. Diagnosticul
 | Tactica de conduită a pacientului infectat cu HIV și alegerea tratamentului medicamentos depind de severitatea și de complicațiile bolii, de factorii de teren (vârsta, comorbidităţi, etc.), aprecierea cărora, în unele cazuri, este posibilă doar în condiții de staționar. | **Obligatoriu:*** Anamneza (*Caseta 4*);
* Examenul clinic (*Caseta 5*);
* Investigațiile paraclinice obligatorii și recomandate (la necesitate), (*Caseta 6*);
* Aprecierea stadiului infecției (*Tabelul 1*).
 |
| 1. Tratamentul
 | 1. Tratamentul ARV, care are următoarele obiective:
* Clinice: prelungirea vieții și îmbunătățirea calității acesteia;
* Virusologice: reducerea maximă posibilă a încărcăturii virale pentru o perioadă maximă posibilă, pentru a stopa progresarea maladiei și a preveni și tergiversa dezvoltarea rezistenței medicamentoase;
* Imunologice: recuperarea imunologică cantitativă și calitativă, menită să prevină debutul infecțiilor oportuniste;
* Epidemiologice: reducerea transmiterii HIV.
1. Tratamentul și profilaxia infecțiilor oportuniste.
2. Tratamentul efectelor adverse la TARV și la medicamentele pentru profilaxia și tratamentul IO.
 | **Obligatoriu:*** Tratamentul ARV (*Casetele 9-17*);
* Tratamentul pentru profilaxia IO (*Anexa 2*);
* Tratamentul IO;
* Tratamentul efectelor adverse la TARV și interacțiunii medicamentoase (*Casetele 19 și 20*).
 |
| 1. Externarea
 | La externare, este necesar de elaborat tactica ulterioară de management a pacientului şi de-o recomandat medicului de familie/medicului infecţionist din teritoriu. | Criterii de externare (*Caseta 21*).Extrasul va conţine în mod **obligatoriu:** * diagnosticul desfăşurat;
* rezultatele investigaţiilor şi a tratamentului efectuat;
* recomandări pentru medicul de familie/medicul infecţionist din teritoriu.
 |

**C.1. ALGORITMII DE CONDUITĂ**

## C.1.1. Algoritmul de diagnosticare a infecției cu HIV, conform prevederilor Ghidului național de diagnostic de laborator al infecției cu HIV

## C.1.2. Algoritmul general de conduită al pacientului

Anamneza (caseta 4)

Examenul fizic (caseta 5)

Examenul de laborator și investigațiile necesare (caseta 6)

*Evaluarea semnelor clinice ale TB și alte IO*

 DA NU

*Diagnosticul specific al TB și alte IO*

*Profilaxia TB și alte IO, la necesitate, și inițierea TARV*

*Inițierea tratamentului TB și alte IO*

*Inițierea TARV*

## C.1.3. Algoritmul terapiei medicamentoase

Inițierea TARV (*Caseta 8*)

**Schemele TARV de prima linie (*Casetele 9-12*)**

Eșec virusologic și/sau clinic, și/sau imunologic\* (*Caseta 16*)

**Schemele TARV de linia a doua (*Casetele 13-15*)**

Eșec virusologic și/sau clinic, și/sau imunologic\* (*Caseta 16*)

**Schemele TARV de linia a treia (*Caseta 17*)**

*\* Eșecul imunologic și clinic necesită a fi confirmat prin investigarea ARN HIV.*

#

# C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ŞI PROCEDURILOR

## C.2.1. Clasificarea clinică

***Tabelul 1. Clasificarea CDC a infecției HIV la adulți – categorii clinice***

|  |  |
| --- | --- |
| **Categorii imunologice (CD4)** | **Categorii clinice** |
| **A** **asimptomatic** **APG sau infecție HIV acută** | **B** **simptomatic****(non-A, non-C)** | **C** **boli indicatoare de SIDA** |
| <500/mm3 (>29%) | A1 | B1 | C1\* |
| 200-499/mm3 (14-28%) | A2 | B2 | C2\* |
| <200/mm3 (<14%) | A3\* | B3\* | C3\* |

*\* Categoriile A3, B3, C1, C2, C3 reprezintă definiția extinsă a cazului de SIDA la adolescenții și adulții HIV+.*

**Categoria A** cuprinde una sau mai multe din următoarele condiții apărute la persoanele cu infecția HIV dovedită:

* Infecția cu HIV asimptomatică;
* Adenopatie persistentă generalizată;
* Infecție acută (primară) cu HIV;
* Hepatomegalie;
* Infecții ale căilor respiratorii superioare persistente;
* Manifestări cutanate;
* Otită medie persistentă;
* Parotidită HIV;
* Splenomegalie.

**Categoria B** cuprinde bolnavi cu infecție HIV simptomatică, dar care nu prezintă nicio manifestare clinică inclusă în categoria C și care întrunește cel puțin unul din următoarele criterii:

1. Manifestarea clinică este atribuită infecției cu HIV sau este un indiciu al deficitului de imunitate mediată celular, *sau*
2. Boala este considerată de medic ca evoluând clinic sau necesitând tratament care este suspectat a fi necesar în infecția cu HIV. Pentru clasificarea cazului, bolile din categoria B au prioritate față de cele din categoria A.

*Exemple (listă incompletă):*

1. Angiomatoză bacilară
2. Abces pulmonar
3. Anemie
4. Boală inflamatorie pelvină (abcese tubo-ovariene)
5. Candidoză orofaringiană
6. Candidoză vulvovaginală (persistentă, recidivantă sau rezistentă la tratament)
7. Cardiomiopatie
8. Diaree cronică
9. Febră persistentă
10. Herpes Zoster
11. Hipotrofia statutului ponderal
12. HSV genital
13. HSV stomatită recurentă
14. Infecția cu CMV
15. Leiomiosarcom
16. Leukoplakia viloasă
17. Listerioză
18. Meningită bacteriană
19. Neuropatie periferică
20. Pneumonie bacteriană
21. Purpură trombocitopenică idiopatică
22. Episod de sepsis

**Categoria C** include bolnavii cu suferințe indicatoare de SIDA. Odată apărută afecțiunea din categoria C, bolnavul va rămâne definitiv încadrat în această categorie.

1. Candidoză sistemică
2. Candidoză esofagiană
3. Candidoză pulmonară
4. Retinită CMV
5. Criptococoză
6. Encefalopatie HIV
7. HSV diseminat
8. Infecții bacteriene recurente
9. Izosporidiază
10. Leucoencefalopatie progresivă multifocală
11. Limfom non-Hodgkin
12. Limfom primar cerebral
13. Meningită bacteriană recurentă
14. Mycobacterium Avium diseminată
15. Mycobacterium Tuberculosis diseminată
16. Mycobacteria Tuberculosis extrapulmonară
17. Mycobacterium Tuberculosis pulmonară
18. Neoplasme
19. Pneumonie cu Pneumocystis jirovecii
20. Pneumonie bacteriană recurentă
21. Sarcomul Kaposi
22. Sepsis recurent
23. Sindrom caşectizant
24. Toxoplasmoză cerebrală

## C.2.2. Profilaxia

### C.2.2.1. Factorii de risc

|  |
| --- |
| **Caseta 1. Factori de risc de infectare cu HIV*** Manipulaţiile parenterale (medicale şi nemedicale) cu utilizarea instrumentarului nesteril;
* Consumul de droguri injectabile cu utilizarea instrumentarului nesteril;
* Contactele sexuale neprotejate (toate tipurile de sex);
* Partenerii în cuplul discordant;
* Copiii născuţi de mame infectate cu HIV.
 |

|  |
| --- |
| **Caseta 2. Indicaţiile epidemiologice pentru care lucrătorii medicali referă pacienţii la testarea la marcherii HIV1/2*** Persoanele care au fost în contact, inclusiv contact medical, cu lichidele biologice ale persoanelor infectate cu HIV sau ale bolnavilor SIDA – la momentul depistării, peste 6, 12 săptămâni;
* Persoanele utilizatoare de droguri injectabile, lucrătoarele sexului comercial, bărbaţii care întreţin relaţii sexuale cu alţi bărbaţi – se recomandă examinarea de 2 ori pe an;
* Copiii născuţi de mame HIV pozitive – la vârsta de 18 luni, dacă până la această vârstă nu s-a stabilit diagnosticul;
* Persoanele supuse hemodializei, pacienţii cu hemofilie, boala Werlhof, boala Willebrand, anemii de diversă geneză, care primesc regulat preparate din sânge - o dată pe an;
* Recipienţii preparatelor din sânge, persoanele ce au suportat transplantarea organelor, ţesuturilor, măduvei osoase, pielii – înainte de transfuzie sau transplant şi peste 6 luni după hemotransfuzie sau transplant;
* Persoanele cu infecţii sexual transmisibile – la suspectarea diagnosticului;
* Persoanele depistate cu contact sexual cu bolnavii cu infecţii sexual transmisibile;
* Persoanele din grupuri specifice (utilizatorii de droguri injectabile, persoanele care practică sex comercial, barbaţii care au relaţii sexuale cu bărbați, deţinuţii etc.) care se testează în cadrul supravegherii de sentinelă (testarea biologică şi studii comportamentale) pentru identificarea tendinţelor procesului epidemic al infecţiei HIV asociat cu anumite comportamente sau practici de risc;
* Persoanele abuzate sexual;
* Persoanele care îşi expun dorinţa de a se examina, inclusiv anonim.
 |

### C.2.2.2. Screeningul

|  |
| --- |
| **Caseta 3. Lista indicaţiilor clinice pentru care se recomandă testarea la marcherii HIV1/2, la iniţiativa lucrătorilor medicali,** **în baza consimţământului informat:*** Febra persistentă (mai mult de 1 lună);
* Ganglionii limfatici măriţi a două sau mai multe grupuri (mai mult de 1 lună); adenopatie persistentă generalizată;
* Diareea cronică (mai mult de 1 lună);
* Scăderea ponderală inexplicabilă cu 10 la sută (mai mult de 6 luni);
* Pneumoniile severe recurente (2 sau mai multe episoade timp de 1 an);
* Maladiile parazitare, purulente-bacteriene de lungă durată, septicemiile recidivante, encefalita subacută, encefalopatia, demenţa de etiologie nedeterminată;
* Candidoza vulvo-vaginală (persistentă sau cu răspuns slab la terapie);
* ITS;
* Candidoza orofaringiană;
* Stomatita recurentă provocată de virusul Herpes Simplex;
* Leucoplachia viloasă a limbii;
* Mononucleoza – peste 3 şi 6 luni de la începutul bolii;
* Herpesul zoster recidivant (cel puţin 2 episoade sau 2 dermatoame) la persoane mai tinere de 60 de ani;
* Leiomiosarcomul;
* Listerioza;
* Candidoza sistemică;
* Candidoza esofagiană;
* Candidoza pulmonară;
* Retinita CMV;
* Criptococoza;
* Encefalopatia de etiologie neidentificată;
* Infecţia diseminată cu virus Herpes Simplex;
* Infecţii bacteriene recurente;
* Izosporidiaza;
* Histoplasmoza diseminată (cu altă localizare sau suplimentar la localizarea pulmonară, ganglioni hilari și cervicali);
* Leucoencefalopatia multifocară progresivă;
* Limfomul Burkitt şi non-Hodgkin;
* Limfomul primar cerebral;
* Meningita bacteriană recurentă;
* Infecţia diseminată cu Mycobacterium avium, Mycobacterium kansasii sau cu alte micobacterii sau specii de micobacterii neidentificate;
* Infecția cu Mycobacterium tuberculosis pulmonară, extrapulmonară, diseminată;
* Pneumonia cu Pneumocystis jiroveci;
* Pneumonia recurentă;
* Sarcomul Kaposi;
* Septicemia recurentă;
* Sindromul de istovire HIV (caşectizant);
* Toxoplasmoza cerebrală;
* Displazia de col uterin;
* Carcinom de col uterin;
* Boala inflamatorie pelvină;
* Psoriazis recent debutat;
* Neuropatie periferică.
 |

## C.2.3. Conduita pacientului

### C.2.3.1. Anamneza

|  |
| --- |
| **Caseta 4. Informația din anamneza medicală necesară la evaluarea pacientului****Informaţie generală**:* Numele şi prenumele pacientului
* Data, luna și anul naşterii
* Sexul
* Data evaluării

**Informaţie cu privire la testare:*** Data primului rezultat pozitiv al testului HIV
* Motivul testării
* Ultimul rezultat negativ al testului HIV (dacă se cunoaşte)

**Categoria de transmitere şi riscul de expunere la HIV (dacă se cunoaşte):*** Consumul de droguri injectabile
* Sexual (heterosexual, homosexual, tipurile de relaţii sexuale: orale, vaginale, anale)
* Transfuzia de sânge sau produse din sânge, transplantul de organe şi/sau ţesuturi
* Transmiterea infecţiei de la mamă la făt
* Expunerea profesională (descrieţi)
* Nu se cunoaşte
* Statutul HIV al partenerului(lor) sexual(i) (dacă se cunoaşte)
* Factorii de risc ai partenerului(lor) sexual(i) (dacă se cunoaşte)

**Timpul şi locul/ţara infectării (cunoscut sau cel/cea mai probabil/ă)****Istoricul tratamentului şi îngrijirilor pentru HIV** (faceţi referinţă la Anexa 1):* Timpul şi locul tratamentului sau serviciilor aferente HIV precedente, inclusiv întreruperile tratamentului
* Schemele de tratament utilizate
* Efectele adverse la medicamentele utilizate
* Aderenţa
* Datele de laborator (numărul limfocitelor CD4, ARN HIV, funcţiile hepatice, funcţiile renale, analiza generală a sângelui, în ordine cronologică pentru pacienţii cu infecţie mai veche)
* Rezultatele documentate ale testelor precedente la rezistenţă (dacă au fost efectuate)

**Afecţiunile şi stările aferente HIV:*** Tuberculoza
* Infecţiile respiratorii
* Infecţiile virale, alte infecţii bacteriene şi micotice
* Hepatitele virale C şi B
* ITS
* Neoplasmele
* Altele

**Alte maladii şi stări:*** Spitalizări
* Intervenţii chirurgicale
* Afectarea sănătăţii mintale
* Afecţiuni renale sau hepatice
* Afecţiuni endocrinologice
* ITS
* Vaccinările
* Alergii
* Schimbări în constituţia corporală
* Medicaţiile curente
* Altele

**Anamneza medicală familială** (diabet zaharat, hipertensiune, leziuni cutanate, formaţiuni maligne etc.)**Afecţiunile cardiovasculare şi riscurile pentru maladie** (obezitatea, fumatul, hipertensiunea etc.)**Contacte cu pacienţii cu TB (ale pacientului sau ale membrilor familiei lui)****Medicaţia curentă** (inclusiv, tratament farmacologic al dependenței de opiacee)**Consumul de substanţe:*** Consumul ilicit de droguri (în trecut şi în prezent)
* Consumul de alcool

**Sănătatea reproducerii şi sexuală:*** Metodele contraceptive pentru pacienţii de gen feminin
* Sarcini (precedente, curentă, planificată)

**Anamneza socială:*** Situaţia de viaţă (parteneri / soţ/soție / membri ai familiei/copii etc.)
* Angajarea în câmpul muncii şi ocupaţia
* Reţelele de suport (asigurările socială şi de sănătate, grupuri comunitare care cunosc statutul HIV al pacientului etc.)
 |

###

### C.2.3.2. Examenul fizic

|  |
| --- |
| **Caseta 5. Examenul fizic iniţial** **Starea generală:*** Talia şi ponderea corporală
* Lipodistrofia

**Indicii fiziologici vitali:*** Pulsul
* Tensiunea arterială
* Temperatura
* Frecvența respiraţiei

**Nodulii limfatici****Tegumentele cutanate** (întreg corpul), în particular, depistarea:* Semnelor active sau în anamneză de *zona zoster*
* Afecţiunilor hepatice
* Sarcomului Kaposi
* Dermatitei seboreice
* Locurilor de injectare a drogurilor

**Orofaringe*** Starea cavităţii bucale şi a dinţilor
* Stomatita candidozică
* Leucoplachia viloasă a cavităţii bucale
* Sifilisul primar

**Torace şi plămâni:*** Semnele toracice (respiraţie, tuse, dispnee)
* Forma toracelui
* Controlul riscului de emfizem

**Examenul glandelor mamare** (la pacienţii de gen feminin şi masculin), pentru control în materie de risc de mastopatie și carcinom.**Examenul cardiac,** pentru informaţie iniţială unde este posibil un risc mai ridicat de complicaţii cardiovasculare ale TARV sau riscul de endocardită la utilizatorii de droguri injectabile (UDI).**Examenul abdominal şi al sistemului gastrointestinal**, pentru informaţie iniţială cu referire la efectele adverse ale TARV, în particular în cazurile de hepatite cronice, intoxicaţii alcoolice şi ciroze hepatice:* Consistenţa, dimensiunile şi forma ficatului şi splinei
* Motilitatea intestinală
* Sensibilitatea
* Rigiditatea muşchilor abdominali
* Nausea, voma, disfagia

**Examenul regiunii genitale şi anale:*** Herpes simplex
* Citomegalovirus
* Sifilis primar
* Infecţii condiţionate de virusul papilomei umane (condiloame acuminate, carcinomul anal), alte ITS
* Disfuncţie erectilă

**Extremităţile inferioare** (motricitatea, mobilitatea, lipodistrofia), pentru obţinerea informaţiei iniţiale cu referire la efectele adverse ale TARV.**Starea neurologică** (de asemenea, semne de neuropatie)**Starea psihică****Funcţiile vizuale şi auditive** |

### C.2.3.3. Investigațiile paraclinice

|  |
| --- |
| **Caseta 6. Investigațiile de laborator și consultațiile specialiștilor** |
| **Investigație/consultație** | **Caracter obligatoriu /** **la necesitate** | **Responsabil** | **Frecvența** |
| Hemoleucograma  | obligatoriu | Nivel de AMSA | * la prima vizită a pacientului/inițierea TARV
* ulterior, în caz de necesitate
 |
| Investigația biochimică a sângelui ((AlAT), (AsAT), creatinina, clearance-ul creatininei) | obligatoriu | Nivel de AMSA | * la prima vizită a pacientului/inițierea TARV
* 1 dată/an
* în caz de necesitate
 |
| Investigația biochimică a sângelui (glucoza și profil lipidic) | obligatoriu, dacă schema TARV este bazată pe IP | Nivel de AMSA | * la prima vizită a pacientului/inițierea TARV
* 1 dată/an
* în caz de necesitate
 |
|  Nivelul celulelor CD4*(G/R – mediu, A/Ș – redusă)* | obligatoriu | Nivel de AMSA | * la prima vizită a pacientului/inițierea TARV
* la fiecare 6 luni, dacă CD4 ˂ 350 celule/mm3, până când pacientul devine stabil în TARV
* dacă CD4 > 350 celule/mm3 – în caz de necesitate (la eșec virusologic și clinic)
 |
| Testarea încărcăturii virale prin reacția de polimerizare în lanț*(G/R – mediu, A/Ș – redusă)* | obligatoriu | Nivel de AMSA | * la prima vizită a pacientului/inițierea TARV
* după 6 luni de la inițiere, reinițiere sau modificarea schemei
* la fiecare 12 luni
* ARN HIV detectabil - de repetat după 3 luni
* la luarea la evidență PTH ca gravidă (PCN Nr. 316)
 |
| Screeningul la sifilis | obligatoriu | Nivel de AMSA | * la prima vizită a pacientului/inițierea TARV
* 1 dată/an
* în caz de necesitate
 |
| HbsAg și anti-HCV sumar | obligatoriu | Nivel de AMSA | * la prima vizită a pacientului/inițierea TARV
* 1 dată/an, în cazul rezultatului negativ
* în caz de necesitate
 |
| Antigenul de Cryptococcus | obligatoriu | IMSP SDMC | * numărul limfocitelor CD4˂100/mm3
 |
| HLA-B\*5701 | la necesitate | IMSP SDMC | * la intenția de a indica ABC
 |
| Screening clinic la TB | obligatoriu | Nivel de AMSA | La fiecare vizită la medicul infecționist a PTH, screeningul pentru TB trebuie să înceapă cu verificarea unuia din următoarele patru simptome *(G/R – înaltă, A/Ș – medie)*:* + tuse prezentă;
	+ febră;
	+ pierdere ponderală;
	+ transpirație nocturnă.
* În cazul în care pacienții care trăiesc cu infecția HIV prezintă semne clinice caracteristice TB pulmonare sau TB extrapulmonare, sau dacă este depistat un contact recent cu un bolnav de TB, este necesar de efectuat o examinare pentru diagnosticul TB activă. Pentru excluderea sau confirmarea diagnosticului TB, se efectuează:
	+ proteina C – reactivă (la adulți și adolescenți care trăiesc cu HIV, proteina C – reactivă cu o valoarea limită de >5 mg/l poate fi folosită pentru depistarea TB). (*Recomandare nouă: G/R –medie, A/Ș – redusă);*
	+ examenul radiologic (la adulți și adolescenți care trăiesc cu HIV, radiografia toracică poate fi utilizată pentru depistarea TB). (*Recomandare nouă: G/R –medie, A/Ș – medie);*
	+ LF-LAM Ag (la adulți și adolescenți care trăiesc cu HIV, cu imunosupresie severă (CD4 < 100, în cazul pacientului ambulator, și CD4 < 200, în cazul pacientului spitalizat), LF-LAM Ag poate fi utilizat pentru depistarea TB). (*Recomandare nouă: G/R –medie, A/Ș – redusă);*
	+ Xpert MTB/RIF (la adulți și adolescenți care trăiesc cu HIV, pot fi utilizate teste rapide moleculare pentru stabilirea diagnosticului de TB). (*Recomandare nouă: G/R –medie, A/Ș – medie);*
	+ Consultația ftiziatrului.
 |
| Radiografia cutiei toracice | obligatoriu | Nivel de AMSA | * la prima vizită a pacientului/inițierea TARV
* 1-2 ori/an
* în caz de necesitate
 |
| Controlul ginecologic cu examinarea frotiului Papanicolau | obligatoriu | AMP | * 1 dată/an
* în caz de necesitate
 |

###

### C.2.3.4. Criteriile de spitalizare

|  |
| --- |
| **Caseta 7. Criteriile de spitalizare*** Diagnosticul şi tratamentul infecţiilor oportuniste, a maladiilor concomitente și a stărilor care necesită spitalizare;
* Tratamentul efectelor adverse severe la TARV, la medicamentele utilizate pentru profilaxia şi tratamentul IO;
* Diagnosticul şi tratamentul sindromului de restabilire a imunităţii;
* Eşecul tratamentului ARV (clinic, imunologic, virusologic) care necesită spitalizare.
 |

### C.2.3.5. Tratamentul

|  |
| --- |
| **Caseta 8. Indicații de inițiere a TARV**Toți pacienții sunt tratați indiferent de stadiul bolii și la orice valoare CD4**.** *(G/R – înaltă, A/Ș – medie)****Inițierea TARV este recomandată cât mai curând posibil (în aceeași zi în care a fost confirmat diagnosticul HIV, dacă pacientul este de acord), cu excluderea:**** în cazul rezultatului pozitiv la Ag Cryptococcus și excluderea meningitei criptococice - peste 2 săptămâni de la inițierea tratamentului preventiv anti-criptococic;
* în cazul stabilirii diagnosticului de meningită criptococică - nu mai devreme de 4-6 săptămâni de la inițierea tratamentului;
* în cazul stabilirii diagnosticului TB, TARV va fi inițiat nu mai devreme de 7-14 zile de la inițierea tratamentului TB (în caz de meningită, nu mai devreme de 4 săptămâni).
 |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Caseta 9. Schemele TARV de prima linie***(G/R – înaltă, A/Ș – medie)*Se va acorda prioritate schemei TARV în varianta combinației a 3 preparate într-o singură pastilă, o dată/zi.

|  |  |
| --- | --- |
| **Schema TARV** | **Combinaţia de remedii ARV** |
| **Schema de bază** |
| 2 INTI + 1 II | TDF(TAF)+ 3TC (FTC)+DTG |
| **Schema alternativă** |
| 2 INTI + 1 INNTI | TDF+ 3TC (FTC)+EFV400mg |
| **Circumstanțe speciale** |
| 2 INTI + IP2 INTI + 1 II | TDF+3TC(FTC)+LPV/r (ATV/r, DRV/r)ABC+3TC+DTGAZT+3TC+DTG |

Pentru date referitoare la preparatele ARV, faceţi referinţă la *Anexa 1*.Pentru considerente pentru componenta INTI, faceți referință la *Caseta 10*.Pentru considerente pentru componenta INNTI, faceți referință la *Caseta 11*.Pentru schemele TARV alternative de prima linie, faceți referință la *Caseta 12*. |

|  |
| --- |
| **Caseta 10. Considerente pentru componenta INTI, prima linie***(G/R – înaltă, A/Ș – medie)** Componenta INTI de prima linie este recomandată TDF/FTC sau TDF/3TC; Emtricitabina este considerată un medicament echivalent Lamivudinei, atât ca eficacitate, cât și toxicitate. Preparatul de bază în această componentă este recomandat Tenofovir disoproxilum (TDF);
* Persoanelor cu vârstă mai mare de 50 de ani este recomandată utilizarea combinației Tenofovir alafenamid (TAF) cu Emtricitabină (FTC) sau Lamivudină (3TC);
* În cazul în care nu este posibil de utilizat Tenofovir (în legătură cu efectele adverse, ca, de exemplu: nefrotoxicitate, osteomalacie etc.), este recomandată utilizarea Abacavirului ca preparat de bază în componența INTI. Utilizarea Abacavirului este recomandată după efectuarea testului la HLA-B\*5701;
* În cazul imposibilității utilizării Tenofovir sau Abacavirului, este recomandată utilizarea Zidovudinei.
 |

|  |
| --- |
| **Caseta 11. Considerente pentru componenta de bază în schemele de prima linie***(G/R – înaltă, A/Ș – medie)** Preparatul de bază pentru inițierea TARV este DTG. Schema cu DTG acţionează rapid, scăzând încărcătura virală în primele două săptămâni și asigurând o creștere mai bună a numărului de limfocite CD4, comparativ cu alte scheme, iar efectele adverse sunt limitate. DTG posedă un prag înalt la dezvoltarea rezistenței și interacțiuni medicamentoase minimale;
* DTG poate fi utilizat de către femei și adolescente cu vârsta fertilă, cu condiția informării despre beneficiile și riscurile administrării acestui medicament;
* La inițierea TARV în timpul sarcinii, se recomandă utilizarea schemei cu DTG după 8 săptămâni de sarcină.
 |

|  |
| --- |
| **Caseta 12. Schemele TARV alternative de prima linie***(G/R – înaltă, A/Ș – medie)** În schemele de prima linie alternative este recomandată utilizarea EFV în doza 400 mg, când nu este posibil administrarea DTG din cauza efectelor adverse sau a interacțiunii cu alte medicamente;
* În cazul în care pacientului i se administrează tratament anti-TB cu Rifampicinum, doza DTG se dublează și se administrează de 2 ori/zi: DTG 50mg la fiecare 12h, sau este necesară schimbarea schemei TARV: DTG → EFV 400mg. În cazul utilizării tratamentului anti-TB cu Bedaquiline, este necesar de administrat schemele TARV pe bază DTG 50mg. În cazul în care DTG nu este posibil de utilizat (în legătură cu efectele adverse la DTG), este recomandată schimbarea la IP;
* În caz de intoleranță la DTG și EFV, se recomandă administrarea IP bustați.
 |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Caseta 13. Schemele TARV de linia a doua***(G/R – înaltă, A/Ș – medie)*TARV de linia a doua se utilizează imediat după eșecul virusologic (caseta 16) a schemei de prima linie.

|  |  |
| --- | --- |
| **Scheme ART de linia I** | **Scheme ART linia II** |
| TDF+FTC/3TC+DTG | ABC (AZT)+3TC+LPV/r (ATV/r, DRV/r) |
| TDF+3TC/FTC+EFV | ABC(AZT)+3TC+DTG (LPV/r, ATV/r) |
| ABC+3TC+EFV | TDF (AZT)+FTC/3TC+DTG (LPV/r, ATV/r) |
| TDF+FTC/3TC+LPV/r (ATV/r) | ABC (AZT)+3TC+DTG |

Pentru date referitoare la preparatele ARV, faceţi referinţă la *Anexa 1*.Pentru considerente pentru componenta INTI, faceți referință la *Caseta 14*.Pentru considerente pentru componenta IP, faceți referință la *Caseta 15*. |

|  |
| --- |
| **Caseta 14. Considerente pentru componenta INTI din cadrul** **schemelor de linia a doua** *(G/R – înaltă, A/Ș – medie)** În caz de trecere la schemele de linia a doua, este recomandată înlocuirea completă a INTI. Dacă înlocuirea completă nu este posibilă, se admite păstrarea în schemele de linia a doua a preparatului 3TC.
 |

|  |
| --- |
| **Caseta 15. Considerente pentru componenta II și IP** *(G/R – înaltă, A/Ș – medie)** După eșec la II, se recomandă utilizarea IP bustați;
* În schemele de linia a doua IP se recomandă utilizarea LPV/r (ATV/r), iar, în cazul imposibilității utilizării acestuia, ca alternativă se va utiliza DRV/r;
* Utilizarea LPV/r cu schemele de tratament antituberculos care conţin Rifampicinum vor necesita ajustarea dozei. Utilizarea ATV/r și DRV/r nu este recomandată în combinaţie cu Rifampicinum;
* În cazurile în care nu sunt posibile combinațiile cu Rifampicinum, se va utiliza Rifabutinum.
 |

|  |
| --- |
| **Caseta 16. Succesul şi eşecul TARV** |
| **Eșecul** | **Definiția** | **Comentarii** |
| Eșecul clinic, **necesită a fi confirmat virusologic** | Apariția unei patologii noi sau recurente care indică imunodeficiență severă (stadiul clinic C), după 6 luni de tratament eficient. | Patologia apărută trebuie diferențiată de sindromul inflamator de reconstituire a imunității, care apare după inițierea ART.Anumite patologii ale stadiului clinic B și C (tuberculoza pulmonară și infecțiile bacteriene severe) pot indica, de asemenea, eșecul tratamentului. |
| Eșecul imunologic, **necesită a fi confirmat virusologic** | Nivelul CD4 ≤ 250 celule/mm³*sau*Persistența CD4 ˂ 100 celule/mm³ | În absența unei infecții concomitente sau recente, care ar putea determina o scădere tranzitorie a nivelului CD4. |
| Eșecul virusologic | ARN HIV > 1000 copii/ml bazată pe două testări consecutive a ARN HIV în 3 luni, cu suport pentru aderența la TARV. | 1. Scopul TARV este ARN HIV nedetectabil (˂40 copii/ml).
2. Luând în considerare riscul redus de transmitere HIV la ARN HIV ˂1000 copii/ml, putem numi prag pentru eșecul virusologic ARN HIV>1000 copii/ml.
3. În cazul obținerii ARN HIV detectabil (>40 copii/ml):
* este necesar de repetat ARN HIV peste 12 săptămâni;
* este importantă evaluarea aderenței pacientului la TARV și de efectuat lucrul pentru a crește aderența;
* este importantă evaluarea riscului continuării TARV cu schema dată, îndeosebi cu scheme TARV cu EFV. Nu se recomandă reinițierea TARV cu schemele pe bază cu EFV, dacă EFV a fost utilizat mai înainte.
1. La ARN HIV>1000 copii/ml, în rezultatul a două testări consecutive, cu interval de 12 săptămâni, este necesar de schimbat urgent schema TARV.
 |

|  |
| --- |
| **Caseta 17. Sindromul de reconstrucție inflamatorie imună (SIRI):**SIRI – agravarea paradoxală a stării clinice după iniţierea TARV (la 1/3 pacienţi cu nivelul CD4 foarte jos - <100 celule/mm³) şi apare ca rezultat al reconstruirii imunității datorită administrării TARV. SIRI se manifestă în primele 2-8 săptămâni de la iniţierea TARV prin acutizarea infecției oportuniste crоnice sau apariția de infecții noi (TB, infecție herpetică, infecție cu CMV etc.). De obicei pacienții prezintă următoarele simptome:* febră înaltă;
* apariţia sau majorarea GL periferici sau mediastinali;
* extinderea leziunilor în SNC;
* extinderea procesului patologic la Rg OCT.

Managementul SIRI este complex şi depinde de starea clinică a pacientului şi organul şi gradul de implicare. La pacienţii cu SIRI în forme uşoare se administrează medicamente antiinflamatorii nesteroidiene, iar în formele moderate şi severe ale bolii, pentru ameliorarea stării clinice şi reducerea timpului de spitalizare, se prescriu corticosteroizi - prednisolon în doză de 1-1,5 mg/kg pe zi, timp de cel puţin două săptămâni, urmate de o reducere treptată a dozei, timp de cel puţin o lună.La diagnosticarea SIRI, nu este recomandată întreruperea tratamentului ARV. |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Caseta 18. Schemele de linia a treia***(G/R – medie, A/Ș – redusă)*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Scheme de I linie** | **Scheme de linia II** | **Scheme de linia III** |
| 2 INTI +DTG | 2INTI + LPV/r (ATV/r) | DRV/r+2INTI  |
|  | 2INTI + DRV/r | Optimizarea regimului după genotipare |
| 2INTI + EFV | 2INTI + DTG | LPV/r (DRV/r)+ 2INTI |
|  | 2INTI + LPV/r (ATV/r) | DRV/r ± DTG +2INTI  |
|  | 2INTI + DRV/r | DRV/r+DTG±2INTI |

* De preferință, se vor utiliza INTI care nu au fost administrați anterior.
* În cazul pacienților experimentați cu IP, doza recomandată a DRV/r trebuie sa fie – 600 mg/100mg, de două ori/zi.
 |

|  |
| --- |
| **Caseta 19. Efectele adverse ale preparatelor ARV și soluționarea acestora** |
|  | Efectele adverse majore | Factorii de risc | Soluția  |
| **ABC** | Reacție de hipersensibilitate | Prezența HLA-B\* 5701 alela | A nu se utiliza ABC.Substituirea cu AZT sau TDF. |
| **ATV/r** | Anomalii ECG (interval PR și QRS prelungite) | Persoanele cu patologia sistemului de conducere preexistentă;Utilizarea concomitentă a preparatelor care pot prolonga intervalele PR și QRS;Sindrom QT prelungit congenital. | A se folosi cu prudență la persoanele cu patologia sistemului de conducere preexistentă și la cei care utilizează medicamente ce pot prelungi intervalele PR și QT. |
| Hiperbilirubinemie indirectă (icter) | Prezența uridindifosfat (UDP) - glucuronosyltransferaza 1A1\*28 (UGT1A1\*28) alela. | Acest fenomen este benign, din punct de vedere clinic, dar potențial stigmatizant. A se substitui numai în cazul în care este compromisă aderența. |
| Nefrolitiază  | Antecedente de nefrolitiază. | A se substitui cu LPV/r sau DRV/r. Dacă IP bustați sunt contraindicați și INNTI au dat eșec terapeutic al schemei de prima linie, se va substitui cu inhibitori de integrază (INST). |
| **AZT** | Anemie severă, neutropenie | CD4 ≤ 200 celule/mm3. | Substituirea cu TDF sau ABC.  |
| Acidoză lactică sau hepatomegalie severă cu steatozăLipoatrofieLipodistrofieMiopatie | IMC > 25 (sau masa corporală > 75 kg);Expunere prolongată la INTI. | A se substitui cu TDF sau ABC. |
| **DTG** | Reacție de hipersensibilitate |  | Dacă DTG este utilizată în schema de prima linie și s-a dezvoltat reacția de hipersensibilitate, necesită substituire cu altă clasă ARV (EFV sau IP bustați). |
| Hepatotoxicitate | Coinfecție cu Hepatita virală B sau C;Patologie hepatică. Utilizarea concomitentă a medicamentelor hepatotoxice. | A se substitui cu IP. |
| Mărirea masei corporale | Utilizarea cu TAF. | Monitorizarea masei corporală (dieta, exerciții fizice).A se substitui DTG cu EFV și IP. |
| **DRV/r** | Hepatotoxicitate  | Patologie hepatică adiacentă;Coinfecție cu HVB și HVC;Utilizarea concomitentă a medicamentelor hepatotoxice. | A se substitui cu ATV/r\*\* sau LPV/r. Când acesta este utilizat în scheme de rezervă (linia a treia), opțiunile disponibile sunt limitate.  |
| Reacții severe cutanate și de hipersensibilitate | Alergie la sulfamide. | A se substitui cu altă clasă de remedii ARV. |
| **EFV** | Toxicitate persistentă a SNC (amețeli, insomnie, vise anormale) sau sindroame mentale (anxietate, depresie, confuzie mentală) | Depresie sau altă patologie mentală (în antecedente sau la evaluare). | A se administra noaptea sau a substitui cu inhibitor de integrază (DTG). |
| Convulsii  | Antecedente de convulsii. | A substitui cu inhibitor de integrază (DTG). |
| Hepatotoxicitate  | Patologie hepatică adiacentă;Coinfecție cu HVB și HVC;Utilizarea concomitentă a medicamentelor hepatotoxice. | A se substitui cu inhibitori de integrază sau IP bustați. |
| Reacții severe cutanate și de hipersensibilitate | Nu se cunosc. |  |
| Ginecomastie  | Nu se cunosc. | A se substitui cu inhibitori de integrază sau IP bustați. |
| **LPV/r** | Anomalii ECG (interval PR și QRS prelungite) | Persoanele cu patologia sistemului de conducere preexistentă;Utilizarea concomitentă a preparatelor care pot prolonga intervalele PR și QRS;Sindrom QT prelungit congenital;Hipokaliemie. | A se folosi cu prudență la persoanele cu patologia sistemului de conducere preexistentă și la cei care utilizează medicamente ce pot prelungi intervalele PR și QT. |
| Hepatotoxicitate  | Patologie hepatică adiacentă;Coinfecție cu HVB și HVC;Utilizarea concomitentă a medicamentelor hepatotoxice. | A se substituie cu inhibitori de integrază. Dacă nu este posibil de utilizat DTG, se substituie cu alte IP.  |
| Pancreatită  | Infecția HIV avansată, abuz de alcool. | A se substituie cu inhibitori de integrază. |
| Dislipidemie | Factori de risc cardiovasculari, cum ar fi obezitate și diabet zaharat. | A se substitui cu inhibitori de integrază. |
| Diaree  |  | A se substitui cu alte IP sau inhibitori de integrază. |
| **RAL** | Rabdomioliză, miopatie, mialgie | Utilizarea concomitentă a preparatelor care cresc riscul miopatiei și rabdomiolizei, inclusiv statinele. | Se substituie cu altă clasă terapeutică (etravirin, IP bustați). |
| Hepatită și insuficiență hepaticăReacții severe cutanate și de hipersensibilitate | Nu se cunosc. |  |
| **TAF** | DislipidemieMărirea masei corporale | Sex feminin;Utilizarea cu DTG. | Monitorizarea masei corporală (dieta, exerciții fizice).A se substitui DTG cu EFV și IP. |
| **TDF** | Patologie cronică renalăPatologie acută renală și sindromul Fanconi | Patologie renală adiacentă;Persoane cu vârsta de peste 50 de ani;IMC ˂18.5 sau masa corpului sub 50 kg;Diabet zaharat netratat;Hipertensiune arterială netratată;Utilizarea concomitentă de preparate nefrotoxice sau a IP bustați. | A se substitui cu AZT sau ABC.A nu se iniția TDF la o rată a filtrării glomerulare ˂50mL/min, hipertensiune necontrolată, diabet netratat și insuficiență renală. Creșterea semnificativă a creatininei, din punct de vedere clinic, a fost extrem de rară la persoanele sub 45 de ani, care au avut un clearance al creatininei mai mare de 90 ml/min și care au cântărit mai mult de 55 de kg. Ecuația Cockcroft-Gault se utilizează pentru a calcula clearance-ul estimat, bazat pe nivelul seric de creatinină, sexul pacientului la naștere, vârsta și greutatea corporală estimată.Ecuația COCKCROFT-GAULT: Estimarea Clearance Cr = Sex \* ((140 - Vârstă) / (Creat Serică)) \* (Greutate / 72) Notă explicativă: * Pentru „sex”, folosiți 1 pentru sexul masculin și 0,85 pentru sexul feminin
* Calculați „vârsta” în ani
* Oferiți „creatinina serică” în mg/dl
* Estimați „greutatea” în kilograme
 |
| Scăderea densității minerale osoase | Antecedente de osteomalacie la adulți și rahitism la copii și fracturile patologice;Factori de risc pentru osteoporoză sau scăderea densității minerale osoase;Deficitul vitaminei D. | A se substitui cu AZT sau ABC. |
| Acidoză lactică sau hepatomegalie severă cu steatoză | Expunere prolongată la analogi nucleozidici;Obezitate;Patologie hepatică. | A se substitui cu AZT sau ABC. |

|  |
| --- |
| **Caseta 20. Interacțiunile medicamentoase ale preparatelor ARV** |
| **Preparatul ARV** | **Grupa/Preparatul cu care interacționează** | **Soluții**  |
| **AZT** | Ribavirina și interferon pegylat alfa-2a | Substituirea AZT cu TDF. |
| **IP bustați (DRV/r, LPV/r, ATV/r)** | Rifampicinum | Substituirea rifampicinum cu rifabutina.Ajustarea dozei de LPV/r sau substituirea cu 3 INTI (pentru copii). |
| Halofantrinum și lumefantrinum | Utilizarea unui preparat antimalaric alternativ. |
| Lovastatinum și simvastatinum  | Utilizarea unui preparat alternativ pentru reducerea colesterolului. |
| Anticoncepționale hormonale | Utilizarea altor metode de contracepție. |
| Metadona și buprenorfina | Ajustați dozele de metadonă și buprenorfină. |
| Astemizol și terfenadină | Utilizarea unui preparat antihistaminic alternativ. |
| TDF | Monitorizarea funcției renale. |
| Simeprevir  | Utilizarea unui preparat alternativ antiviral cu acțiune directă. |
| Ombitasvirum+paritaprevirum+ritonavirum+dasabuvirum | Utilizarea unui preparat alternativ antiviral cu acțiune directă. |
| Bedaquilinum | Acest medicament este metabolizat de către CYP3A4 şi are interacțiuni medicamentoase cu multipli inhibitori de protează și inhibitorii non-nucleozidici de reverstranscriptază. Se recomandă utilizarea inhibitorilor de integrază cu Bedaquilina. |
| **DTG** | Carbamazepinum, fenobarbitalum și fenitoinum | Utilizarea unui anticonvulsivant alternativ. |
| Produse cationice polivalente ce conțin Mg, Al, Fe, Ca și Zn | Administrarea DTG cu cel puțin 2 ore înainte sau cel puțin 6 ore după administrarea produselor cationice polivalente, inclusiv Fe-, Ca-, Mg- sau Zn- complexe de multivitamine; suplimente minerale, laxative ce conțin cationi și antacide care conțin Al-, Ca-, sau Mg-. Monitorizarea eficacității virusologice. |
| **EFV\*\*** | Amodiachinum | Utilizarea unui preparat antimalaric alternativ. |
| Metadonum  | Ajustați dozele de metadonă. |
| Anticoncepționale hormonale  | Utilizarea unei metode alternative sau adiționale de contracepție, pentru prevenirea transmiterii HIV și a unei sarcini nedorite, deoarece EFV scade acțiunea unor contraceptive hormonale prolongate. |
| Astemizolum și terfenadinum | Utilizarea unui preparat antihistaminic alternativ. |
| Simeprevirum  | Utilizarea unui preparat alternativ antiviral cu acțiune directă. |
| Ombitasvirum+paritaprevirum+ritonavirum+dasabuvirum | Utilizarea unui preparat alternativ antiviral cu acțiune directă. |
| Bedaquilina | Acest medicament este metabolizat de către CYP3A4 și are interacțiuni medicamentoase cu multipli inhibitori de protează și inhibitorii non-nucleozidici de reverstranscriptază. Se recomandă utilizarea inhibitorilor de integrază cu Bedaquilinum. |

|  |
| --- |
| **Caseta 21. Criteriile de externare*** Stabilirea stadiului maladiei şi elaborarea tacticii de management şi tratament;
* TARV iniţiat, schimbarea schemei TARV, pacientul aderent la TARV şi lipsa efectelor adverse severe;
* Infecţiile oportuniste tratate;
* Înlăturarea efectelor adverse severe la TARV și a preparatelor medicamentoase utilizate pentru profilaxia și tratamentul IO, precum și a maladiilor/stărilor concomitente;
* Sindromul de restabilire a imunității tratat;
* S-a administrat sau se continuă faza intensivă de tratament a IO, maladiilor și stărilor concomitente;
* În cazul eșecului TARV – schema TARV a fost modificată, s-a consiliat pentru sporirea aderenței la TARV.
 |

#

# D. RESURSELE UMANE ŞI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR DIN PROTOCOL

|  |  |
| --- | --- |
| D.1. Instituțiile de asistență medicală primară | **Personal:** * medic de familie;
* asistentă medicală de familie;
* laborant.
 |
| **Aparate, utilaj:** * tonometru, fonendoscop, electrocardiograf, centimetru, cântar;
* acces pentru USG abdominală;
* acces pentru Radiografia cutiei toracice;
* laborator clinic și biochimic standard, pentru determinarea: analiza generală a sângelui, trombocite, analiza generală a urinei, glucoza, colesterolul total, protrombina, bilirubina și fracțiile ei, ALT, AST;
* acces pentru analize imunologice și virusologice: AgHBs, anti-HBc, anti-VHC, anti-VHD;
* acces pentru screeningul ITS;
* testarea la HIV;
* acces pentru examinarea frotiului vaginal;
* acces la microscopia frotiului sputei;
* acces la examinarea sputei la BAAR, prin metoda rapidă GeneXpert MTB/RIF.
 |
| D.2. Instituțiile / secțiile de asistență medicală specializată de ambulatoriu | **Personal:** * + medic instruit în domeniul HIV/SIDA;
	+ medic specialist în diagnostic funcțional;
	+ radiolog;
	+ ginecolog;
	+ medic de laborator;
	+ asistente medicale.
 |
| **Aparate, utilaj:** * tonometru, fonendoscop, electrocardiograf, centimetru, cântar;
* aparat pentru USG abdominal;
* cabinet radiologic;
* laborator clinic și biochimic, pentru determinarea: analiza generală a sângelui, trombocite, reticulocite, analiza generală a urinei, glucoza, timp de protrombină, bilirubina și fracțiile ei, ALT, AST, GGTP, fosfataza alcalină, proteina totală și fracțiile ei, albumina, Na, K, Cl, Fe seric, transferina, urea, creatinina, fibrinogenul, LDH, HDLC, LDLC, trigliceride, fosfolipide;
* laborator imunologic pentru determinarea markerilor virali ai hepatitelor B, C și D; anti-Toxoplasmoză, anti CMV, Ag precoce pp65 la CMV, Ag de Cryptococcus;
* determinarea CD4, CD8;
* ARN HIV, ADN HIV, ADN VHB, ARN VHC, ARN VHD prin PCR;
* examinarea sputei la BAAR, prin metoda rapidă GeneXpert MTB/RIF;
* acces pentru efectuarea examinărilor USG-Doppler, TC, RMN.
 |
| **Medicamente:*** preparate ARV (*Anexa 1*).
 |
| D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secțiile pentru tratamentul persoanelor infectate cu HIV | **Personal:** * medic instruit în infecția cu HIV;
* medic specialist în diagnostic funcțional;
* medic imagist;
* asistente medicale;
* acces la consultații calificate: oncolog, neurolog, nefrolog, endocrinolog, ginecolog, ftiziatru, cardiolog etc.
 |
| **Aparate, utilaj:** * tonometru, fonendoscop, electrocardiograf, centimetru, cântar;
* aparat pentru USG abdominal;
* cabinet radiologic;
* laborator clinic și biochimic, pentru determinarea: analiza generală a sângelui, trombocite, reticulocite, analiza generală a urinei, glucoza, timp de protrombină, bilirubina și fracțiile ei, ALT, AST, GGTP, fosfataza alcalină, proteina totală și fracțiile ei, albumina, Na, K, Cl, Fe seric, transferina, urea, creatinina, fibrinogenul, LDH, HDLC, LDLC, trigliceride, fosfolipide;
* laborator imunologic, pentru determinarea markerilor virali ai hepatitelor B, C și D; anti Toxoplasmoză, anti CMV, Ag precoce pp65 la CMV, Ag de Cryptococcus;
* determinarea CD4, CD8;
* acces pentru efectuarea examinărilor USG-Doppler, TC, RMN;
* ARN HIV, ADN HIV, ADN VHB, ARN VHC, ARN VHD prin PCR.
 |
| **Medicamente:*** preparate ARV *(Anexa 1)*;
* preparate pentru tratamentul IO *(Anexa 2)*.
 |

# E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Indicatori** | **Numărător** | **Numitor** | **Argumentare** | **Sursa de date** | **Dezagregare** | **Instituție responsabilă** | **Frecvența raportării** | **Comentarii** |
| Rata deceselor HIV asociate la 100 de mii populație | Numărul de decese HIV asociate înregistrate în statistica de rutină x 100 de mii | Numărul populației | Raportare internațională, Indicator program național HIV | Statistica administrativă | Sex, Vârstă (<5, 5–14, 15+ ani) | IMSP SDMC | Anual | Noțiunea „Decese HIV asociate”\* se stabilește în conformitate cu ghidul OMS. |
| % deceselor cauzate de TB printre decesele HIV asociate | Numărul persoanelor HIV pozitive care au deces asociat cu tuberculoza, tuberculoza fiind cauza morții | Numărul de decese HIV asociate | Indicator program național | Statistica administrativă |  -  | IMSP SDMC | Anual | Noțiunea „Decese HIV asociate”\* se stabilește în conformitate cu ghidul OMS. |
| Procentul persoanelor care trăiesc cu HIV și primesc tratament antiretroviral din numărul estimat care necesită tratament | Numărul persoanelor care trăiesc cu HIV și primesc tratament antiretroviral | Numărul estimat al persoanelor care trăiesc cu HIV și necesită tratament antiretroviral | Raportare internaționalăIndicator program național HIV | Statistica administrativă, Spectrum | Sex, Vârstă (0–14, 15+, <1 an, 1–4 ani, 5–9, 10–14, 15–19, 20–24, 25–49, 50+ ani) | IMSP SDMC, Cabinetele teritoriale pentru supraveghere medicală și tratament ARV în condiții de ambulator pentru persoanele care trăiesc cu HIV și bolnavilor de SIDA | Trimestral |   |
| Procentul persoanelor care trăiesc cu HIV care au inițiat tratament antiretroviral cu CD4<200 celule/mm³ în perioada de raportare | Numărul persoanelor care trăiesc cu HIV care au inițiat tratament antiretroviral în perioada de raportare cu CD4<200 celule/mm³  | Numărul persoanelor care trăiesc cu HIV care au inițiat tratament antiretroviral în perioada de raportare | Indicator program național HIV | Statistica administrativă | Sex, Vârstă (0–14, 15+ ani) | IMSP SDMC, Cabinetele teritoriale pentru supraveghere medicală și tratament ARV în condiții de ambulator pentru persoanele care trăiesc cu HIV și bolnavilor de SIDA | Trimestral |   |
| Procentul persoanelor HIV+ care primesc tratament antiretroviral după 12, 24, 60 de luni de la inițierea tratamentului antiretroviral | Numărul persoanelor despre care se cunoaște că se află în tratament antiretroviral în perioada indicată de timp (12, 24, 60 de luni), după inițierea acestuia | Numărul persoanelor care au inițiat TARV cu 12, 24, 60 de luni precedent perioadei de raportare | Raportare internaționalăIndicator program național HIV | Statistica administrativă | Sex, Vârstă (0–14, 15+ ani), Perioada de tratament (12, 24, 60 de luni) | IMSP SDMC, Cabinetele teritoriale pentru supraveghere medicală și tratament ARV în condiții de ambulator pentru persoanele care trăiesc cu HIV și bolnavilor de SIDA | Anual |   |
| Procentul persoanelor care trăiesc cu HIV în tratament antiretroviral cu încărcătura virală nedetectabilă | Numărul persoanelor care trăiesc cu HIV în tratament antiretroviral cu încărcătura virală nedetectabilă (< 1000 copii/ml) | Numărul persoanelor care trăiesc cu HIV în tratament antiretroviral la care a fost măsurată încărcătura virală | Raportare internațională, Indicator program național HIV | Statistica administrativă | Sex, Vârstă (0–14, 15+, <1 an, 1–4 ani, 5–9, 10–14, 15–19, 20–24, 25–49, 50+ ani), Perioada de tratament (>12 luni, total)  | IMSP SDMC, Cabinetele teritoriale pentru supraveghere medicală și tratament ARV în condiții de ambulator pentru persoanele care trăiesc cu HIV și bolnavilor de SIDA | Anual | În cadrul raportării internaționale, în calitate de numitor se utilizează:* numărul estimat al persoanelor HIV+;
* numărul persoanelor HIV+ în viață;
* numărul persoanelor HIV+ în TARV, la sfârșitul perioadei de raportare.
 |
| Procentul persoanelor care trăiesc cu HIV diagnosticate cu tuberculoză în perioada de raportare și care primesc tratament pentru ambele infecții | Numărul persoanelor care trăiesc cu HIV diagnosticate cu tuberculoză (cazuri noi și recidive) care primesc tratament pentru ambele infecții | Numărul persoanelor care trăiesc cu HIV diagnosticate cu tuberculoză (caz nou și recidive) în perioada de raportare | Raportare internațională, Indicator program național HIV | Statistica administrativă, Spectrum | Sex, Vârstă (0–14, 15+ ani) | IMSP SDMC, Cabinetele teritoriale pentru supraveghere medicală și tratament ARV în condiții de ambulator pentru persoanele care trăiesc cu HIV și bolnavilor de SIDA | Anual | În cadrul raportării internaționale, în calitate de numitor se utilizează numărul estimat al persoanelor HIV+ diagnosticate cu TB. |
| Procentul pacienților diagnosticați primar cu HIV cu CD4 mai puțin de 200/mm3 și 350/mm3 la momentul diagnosticării | Numărul pacienților diagnosticați primar cu HIV și cu CD4 mai puțin de 200/mm3 și 350/mm3 la momentul diagnosticării | Numărul pacienților primar diagnosticați cu HIV la care s-a efectuat determinarea nivelului CD4 | Raportare internațională, Indicator program național HIV | Statistica administrativă | Sex, Vârstă (0–14, 15+ ani) | IMSP SDMC, Cabinetele teritoriale pentru supraveghere medicală și tratament ARV în condiții de ambulator pentru persoanele care trăiesc cu HIV și bolnavilor de SIDA | Trimestral |   |

# ANEXE

## Anexa 1. Lista preparatelor ARV și dozele recomandate pentru adulți și adolescenți

|  |  |
| --- | --- |
| **Denumirea comună internațională** | **Doza** |
| **INTI (Inhibitori nucleozidici/nucleotidici de reverstranscriptază)** |
| Tenofovir disoproxil fumarat (TDF) | 300 mg - o dată/zi |
|  Tenofoviri alafenamidum\* (TAF) | 25 mg - o dată/zi |
|  Emtricitabina (FTC) | 200 mg - o dată/zi |
|  Lamivudinum\* (3TC) | 150 mg - de două ori/zi sau 300 mg - o dată/zi |
|  Abacavirum\* (ABC) | 300 mg - de două ori/zi sau 600 mg - o dată/zi |
|  Zidovudinum\* (AZT) | 250-300 mg - de două ori/zi |
| **II (Inhibitori de integrază)** |
| Dolutegravirum (DTG) | 50 mg - o dată/zi; în cazul TB tratate cu Rifampicinum: 50 mg - de două ori/zi |
| Raltegravirum\* (RAL) | 400 mg - de două ori/zi; în cazul TB tratate cu Rifampicinum: 800 mg - de două ori/zi |
| **INNTI (Inhibitori non-nucleozidici de reverstranscriptază)** |
| Efavirenzum\* (EFV) | 400-600 mg - o dată/zi |
| Nevirapinum\* (NVP) | 200 mg - o dată/zi, primele 14 zile, apoi 200 mg - de două ori/zi |
| **IP (Inhibitori de protează)/ bustați** |
| Atazanavirum+Ritonavirum\* (ATV/r) | 300 mg+100 mg - o dată/zi |
| Darunavirum+Ritonavirum\* (DRV/r) | 800 mg+100 mg - o dată/zi, celor care nu au utilizat anterior IP600 mg+100 mg - de două ori/zi (fiecare 12h), celor care au utilizat anterior IP |
| Lopinavirum+ritonavirum (LPV/r) | 400 mg+100 mg - de două ori/zi (fiecare 12h); pentru pacienții naivi se permite administrarea o dată/24h (800mg+200mg), iar gravidelor - administrarea o dată/24h este contraindicată |
|  | **Considerente pentru persoanele care primesc terapie cu TB:**În prezența Rifabutinei, nu este necesară ajustarea dozei. În prezența Rifampicina, doză de LPV/r trebuie ajustată: (LPV 800 mg + RTV 200 mg - de două ori/zi sau LPV 400 mg + RTV 400 mg - de două ori/zi) sau SQV/r (SQV 400 mg + RTV 400 mg - de două ori/zi), cu monitorizarea dozelor. |
| **TDF→TAF** | TAF se recomandă de administrat pacienților cu vârsta mai mare de 50 de ani. TDF - cu restricție la pacienții cu patologie renală și osteoporoză; înainte de inițierea TARV cu TDF, este necesar de stabilit clearance-ul creatininei. La clearance ˂60 ml/min, TDF nu se recomandă. TAF → în locul TDF putem administra la pacienții cu clearance ˂60 ml/min, dar cu clearance >30 ml/min. |
| **Cobicistatum\* (COBI)\*** | Poate fi utilizat, la fel ca și ritonavir, în calitate de buster. |
| \* Aceste preparate nu sunt parte a schemelor de tratament, dar, cu titlu de excepție, pot fi utilizate doar în calitate de recomandări. |

## Anexa 2. Profilaxia Infecțiilor oportuniste

**TMP/SMX (Sulfamethoxazol+Trimethoprim) este preparatul utilizat în profilaxia unor IO** *(G/R – înaltă, A/Ș – medie)* cauzate de bacterii, fungi și protozoare. Sulfamethoxazol+Trimethoprim este un preparat bine tolerat și accesibil, utilizat pentru reducerea morbidității și mortalității la persoanele cu HIV.

Recomandările de bază pentru utilizarea TMP/SMX în profilaxia IO:

* adulții și adolescenții HIV infectați cu nivelul CD4 ≤ 200 celule/mm3;
* se administrează în mod obligatoriu tuturor persoanelor cu HIV și TB active, indiferent de nivelul CD4, pe toată perioada tratamentului TB;
* stoparea administrării preparatului este permisă în cazul în care pacientul este stabil în TARV și cu rezultatul CD4>200.

Schemele recomandate pentru profilaxia cu Sulfamethoxazol+Trimethoprim:

* 1 comprimat (400/80 mg) per os, o dată/zi;
* 1 comprimat (800/160 mg) sau 2 pastile (400/80 mg) per os, 3 ori pe săptămână (ex: luni, miercuri, vineri);
* 1 comprimat (800/160 mg) per os, o dată/zi.

**Tratamentul preventiv al TB** *(G/R – înaltă, A/Ș – medie)*

* Efectuarea tratamentului preventiv al TB la persoanele care trăiesc cu HIV este un element cheie al asistenței medicale în procesul de prevenire a TB la persoanele care trăiesc cu HIV. Adulții și adolescenții care trăiesc cu HIV și care puțin probabil să aibă tuberculoză activă (nu are tuse, febră, pierderi a masei corporale, transpirații nocturne) trebuie să primească tratamentul preventiv, indiferent de gradul de imunosupresie, inclusiv celor care urmează TARV. Înainte de administrarea tratamentului profilactic, se recomanda efectuarea radiografiei cutiei toracice.
* Terapia preventivă cu Isoniazidă, pe durata a cel puțin 6 luni, este indicată:
* persoanelor care trăiesc cu HIV, indiferent de gradul lor de imunodeficienţă, inclusiv celor care urmează TARV şi celor tratați anterior cu preparatele antituberculoase, precum și femeilor însărcinate;
* numai după excluderea TB active și semnarea, de către pacient, a consimțământului informat;
* tratamentul preventiv se efectuează cu Isoniazidă 10 mg/kg la copii și 5 mg/kg la adulți (doza nu va depăși 300 mg în 24 de ore), cu administrare zilnică;
* tratamentul preventiv cu Isoniazidă impune administrarea Pyridoxină (vitamina B6), în doză de 25 mg/zilnic;
* în prezența hepatitei (acute sau cronice) sau a simptomelor de neuropatie periferică, precum şi utilizarea frecventă și abuzivă de alcool, pacienții trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului, din cauza unui risc mai mare de reacții adverse.

**Notă:** Utilizarea unui singur medicament (Isoniazida) în timpul tratamentului preventiv nu crește riscul apariției formelor rezistente de TB la Isoniazidum.

* Rifapentina 900 mg și Isoniazida 900 mg, săptămânal, timp de 3 luni, pot fi oferite, ca o alternativă la 6 luni de monoterapie cu Isoniazidă, ca tratament preventiv atât pentru adulți, cât și pentru copiii *(G/R – medie, A/Ș – medie).*

**Notă:** Regimurile care conțin Rifampicină și Rifapentină triluiesc prescrise cu precauție persoanelor care trăiesc cu HIV și care sunt pe TARV, din cauza interacțiunilor medicamentoase potențiale (nu se utilizează cu IP).

**Profilaxia meningitei criptococice:**

Manifestările inițiale ale infecției criptococice generalizate pot fi asimptomatice. Studiile recente confirmă necesitatea depistării antigenului criptococic la pacienții cu infecția HIV care prezintă CD4 <100 celule/mm3. Dacă antigenul criptococic a fost depistat în sânge, este necesar de efectuat puncția lombară cu examinarea LCR, pentru a exclude meningita criptococică. Dacă meningita este exclusă, se recomandă terapia profilactică cu Fluconazol 800 mg/zi per os, timp de două săptămâni, înainte de inițierea TARV, pentru a reduce riscul de IRIS. După 2 săptămâni de TARV, continuarea tratamentului profilactic cu Fluconazol, în doza 400 mg/zi, timp 8 săptămâni și, apoi, câte 200 mg/zi. Stoparea administrării preparatului este permisă în cazul în care pacientul este stabil în TARV și rezultatul CD4>100 celule/mm3.

## Anexa 3. Ghidul pacientului

**Ce trebuie să știm despre infecția cu HIV?**

**HIV** (VIRUSUL IMUNODEFICIENŢEI UMANE) este un virus care atacă și distruge sistemul imunitar, iar organismul nu mai poate face față agenților patogeni de orice natură (virusuri, bacterii, ciuperci, protozoare, celule canceroase). Astfel, rezultă infecții și forme de cancer care pot fi mortale.

Infecția cu HIV înseamnă prezența virusului în organism, care, în timp, determină boala SIDA.

Persoana HIV pozitiv poate arăta și se simți bine o perioada lungă de timp, dar, în acest timp, poate să transmită virusul.

**SIDA** (SINDROMUL IMUNODEFICIENŢEI ACHIZIŢIONATE). Este perioada finală a infecției cu HIV, când sistemul imunitar este foarte afectat de virus și numărul celulelor T-CD4 scade foarte mult, iar organismul nu mai poate face față infecțiilor.

Un ***sindrom*** este o sumă de semne și simptome care pot fi întâlnite în diverse boli, dar care, în cazul subiectului în cauză, au ca numitor comun infecția cu HIV și imunodeficiența.

***Imunodeficiența*** reprezintă scăderea puterii naturale a organismului de a se apăra împotriva infecțiilor și a cancerelor. Spre deosebire de alte „imunodeficiențe”, cu care omul se poate naște sau prin care poate să treacă temporar, în cazul SIDA, imunodeficiența este dobândită / ***achiziționată***.

**O persoană poate fi HIV pozitiv, dar aceasta nu întotdeauna înseamnă că are SIDA.**

**Cum se transmite infecția cu HIV?**

Transmiterea infecției cu HIV se realizează, preponderent, prin următoarele trei căi:

* parenterală (prin sânge): transfuzii de sânge și produse din sânge infectate, transplant de țesuturi biologice și organe infectate, seringi, ace contaminate cu sânge, instrumentar medical prelucrat necalitativ;
* sexuală (prin contact sexual neprotejat cu o persoană infectată);
* materno-fetal (de la mamă la copil, în timpul sarcinii, nașterii și în perioada de alăptare).

**Care sunt factorii de risc de infectare cu HIV?**

* Manipulații parenterale (medicale și nemedicale) cu utilizarea instrumentarului nesteril;
* Consumul de droguri injectabile cu utilizarea instrumentarului nesteril;
* Contacte sexuale neprotejate (toate tipurile de sex);
* Copii născuți de mame infectate cu HIV.

**Cum nu se transmite HIV?**

Este foarte important de a cunoaște că HIV nu se transmite:

* pe calea aerului;
* prin produse alimentare sau apă;
* prin strângeri de mână sau îmbrățișări;
* prin săruturi, tuse, strănut;
* prin intermediul animalelor sau prin înțepături de insecte.

Nu prezintă risc de infectare:

* relațiile habituale;
* contactele la serviciu sau studii;
* călătoriile în comun în transportul public;
* frecventarea în comun a piscinei, saunei, băii, veceului, obiectelor sportive și de recuperare a sănătății;
* utilizarea în comun a veselei de bucătărie și a lenjeriei de pat.

**Cum se detectează infecția cu HIV?**

În diagnosticul infecției cu virusul imunodeficienței umane se respectă următoarele etape:

* 1. Teste de screening (de depistare) – teste rapide pe o picătură de sânge;
	2. Teste de confirmare (PCR) – determinarea ARN HIV (încărcătura virală).

Cunoașterea statutului HIV pozitiv are avantaje esențiale:

* + Cunoscând că este HIV pozitiv, persoana va lua măsurile necesare pentru a beneficia de tratament, îngrijire și suport înainte de apariția simptomelor și, astfel, își va prelungi potențialul vieții sale și va preveni dezvoltarea complicațiilor pe parcursul mai multor ani;
	+ Cunoscând că este infectată cu HIV, persoana va lua măsuri de precauție pentru a preveni transmiterea HIV altor persoane.

O persoană poate să facă un test la marcherii HIV dacă:

* a avut un comportament cu risc (de exemplu, un contact sexual neprotejat/fără prezervativ);
* a utilizat dispozitive injectabile nesterile în comun cu alte persoane;
* a avut un accident care a implicat contactul cu sângele altei persoane (de exemplu, a oferit ajutor unei persoane rănite, fără să se protejeze);
* a fost agresat/ă sexual;
* dorește să își cunoască starea de sănătate;
* are o infecție cu transmitere sexuală;
* intenționează să aducă pe lume un copil;
* are de gând să înceapă o relație sexuală;
* își propune să-și întemeieze o familie;
* a aflat că un/o fost/ă partener/ă este infectat/ă cu HIV.

**Unde pot face testul la HIV?**

Este important să conștientizăm că nimeni nu este imun la HIV!

În prezent, testul HIV poate fi efectuat în fiecare spital raional din Moldova, în cabinetele consultative din cadrul Centrelor Medicilor de Familie din municipiile Bălți și Chișinău, precum și la Spitalul de Dermatologie și Maladii Comunicabile, toate acestea oferind asistență și protecție persoanelor afectate de HIV/SIDA. De scurt timp, și testele rapide HIV au devenit disponibile într-o rețea de farmacii din țară.

Testul la HIV poate fi făcut:

* Prin autoadresare la medicul de familie, care vă eliberează tichetul de trimitere la laborator;
* La inițiativă unui lucrător medical, în cazurile în care donați sânge sau aveți nevoie de o intervenție chirurgicală, la luarea în evidență a femeilor gravide, precum și în alte situații.

**Cum pot preveni infectarea cu HIV?**

* De a fi informat privind pericolul și momentele care prezintă risc de infectare cu HIV;
* De a conștientiza importanța evitării sau minimizării riscului;
* De a fi responsabil pentru propria sănătate, având un comportament fără risc.

La etapa actuală, în țară este lansat un pachet complet de intervenții pentru prevenirea și tratamentul HIV, care include:

* + programe pentru ace și seringi;
	+ terapia de substituție pentru opiacee, pentru persoanele dependente de opioide, și a altor titluri bazate pe tratament pentru dependența de droguri;
	+ testare și consiliere HIV;
	+ HIV, tratament și îngrijire;
	+ accesul la prezervative;
	+ managementul infecțiilor cu transmitere sexuală, tuberculozei și a hepatitelor virale.

**Ce reprezintă TARV**

Până în prezent, nu s-a descoperit un tratament care să vindece infecția cu HIV. În schimb, de la apariția primelor cazuri de infecție cu HIV la om și până astăzi, au fost descoperite numeroase medicamente care pot lupta cu HIV. Tratamentul specific infecției cu HIV se numește antiretroviral (ARV) și își exercită acțiunea direct asupra virusului, împiedicând multiplicarea acestuia și, astfel, permițând organismului să-și refacă sistemul imunitar. Tratamentul ARV te ajută să te menții sănătos, reducând cantitatea de HIV din sânge și din secrețiile genitale. Întrucât încărcătura virală este singurul factor de risc pentru toate modurile de transmitere HIV, utilizarea ARV scade riscul ca HIV să fie transmis de la o persoană la alta.

Studiile arată că terapia antiretrovirală reduce riscul transmiterii HIV pe cale sexuală, mai ales în cazul cuplurilor serodiscordante, dar și de la mamă la făt.

Pentru ca tratamentul ARV să funcționeze bine, este nevoie să ții cont de câteva aspecte:

* Este esențial să iei toate dozele de tratament ARV la orele și intervalele de timp stabilite. De exemplu, dacă este nevoie să iei tratamentul de două ori pe zi, fiecare doză va fi destul de puternică pentru 12 ore;
* Fiecare doză de medicamente ARV îți protejează corpul pentru câteva ore;
* Este nevoie să iei următoarea doză înainte ca cea precedentă să dispară total din corp;
* Dacă o iei cu întârziere, înseamnă că, pentru o perioadă de timp, nu va fi destul medicament în corpul tău, ceea ce înseamnă că HIV va infecta noi celule;
* Dacă iei aceste doze la timp, cantitatea de medicamente din corpul tău va fi suficientă pentru a ține HIV sub control.

Foarte important este faptul ca terapia antiretrovirală să nu fie văzută ca element separat. Ea face parte dintr-o serie întreagă de măsuri care asigură o calitate crescută a vieții și duce la o încărcătură virală nedetectabilă și un nivel al CD4 ridicat.

**Profilaxia Pre-expunere (PrEP) și Post-expunere (PEP):**

PrEP (profilaxia pre-expunere) înseamnă folosirea unui medicament HIV/antiretroviral de către o persoana HIV negativă în scopuri preventive, adică pentru a preveni infectarea cu HIV. Acesta poate fi luat zilnic sau în regim continuu. Unele studii au arătat că poate fi luat intermitent, înainte și după sex, sau la cerere sau dacă situația o cere. PrEP nu oferă, însă, protecție față de alte infecții cu transmitere sexuală (ITS-uri).

PrEP nu trebuie confundat cu PEP (profilaxie post-expunere), care este o combinație de medicamente HIV/antiretrovirale care previn infectarea cu HIV după expunerea la virus. Dacă ai avut un contact sexual neprotejat, fie vaginal sau anal, sau dacă prezervativul s-a rupt în timpul actului sexual cu o persoană care are (sau ar putea să aibă) HIV, poți face un tratament PEP, pentru a reduce riscul de infectare cu HIV. PEP este un curs de 4 săptămâni de tratament cu medicamente împotriva virusului HIV, care trebuie inițiat în primele 72 ore de la contact.

## Anexa 4. Fișa standardizată de audit medical bazat pe criterii, pentru Protocolul clinic național „*Infecția cu HIV la adult și adolescent*”

|  |
| --- |
| **DOMENIUL PROMPT** |
| **1** | Denumirea IMSP evaluată prin audit | se completează doar în cazul auditului **extern** |   |   |
| *(denumirea oficială)* |  |
| **2** | Persoana responsabilă de completarea fișei | se completează doar în cazul auditului **extern** |   |   |
| *(nume, prenume)* |  |
| **3** | Numele medicului curant | se completează doar în cazul auditului **intern** |   |   |
| *(nume, prenume)* |  |
| **4** | Numărul cartelei de ambulator a pacientului |   |  |  |
| **5** | Identificatorul unic al pacientului în sistemul informațional  |   |  |  |
| **6** | Data nașterii pacientului/ei |   |   |   |
| *(ZZ/LL/AAAA sau necunoscut: 99/99/9999)* |  |
| **7** | Sexul pacientului/ei |   | 1) Masculin2) Feminin |   |
| **8** | Mediul de reședință |   | 1) Urban2) Rural 9) Necunoscut |   |
| **EVIDENȚA DE DISPENSAR** |
| **9** | Data stabilirii diagnosticului HIV |   |   |
| *(ZZ/LL/AAAA sau necunoscut: 99/99/9999)* |  |
| **10** | Calea probabilă de infectare |   | 1) Heterosexuală2) Homosexuală3) Injectare (PCDI)4) Nosocomială5) Verticală (de la mamă la făt)9) Necunoscut |  |
| **11** | Data luării în evidență de dispensar (conform registrului de evidență a pacienților cu HIV) |   |   |
| *(ZZ/LL/AAAA sau necunoscut: 99/99/9999)* |  |
| **12** | A fost vreodată determinat nivelul CD4? | 1) Da |  |
| 2) Nu | ↓ 17 |
| **13** | Nivelul CD4 la momentul luării în evidența de dispensar, celule/mm | 1) <2002) 200 - 3503) 350+9) Necunoscut |   |
| **DIAGNOSTICUL**  |
| **14** | Data ultimei determinări a nivelului CD4 |   |   |
| *ZZ/LL/AAAA* |  |
| **15** | Nivelul CD4 la ultima determinare, celule/mm3 | 1) <2002) 200 - 3503) 350+9) Necunoscut |   |
| **16** | Data penultimei determinări a nivelului CD4 |   |   |
| *ZZ/LL/AAAA* |  |
| **17** | A fost vreodată determinată încărcătura virală? | 1) Da |  |
| 2) Nu | ↓ 21 |
| **18** | Data ultimei determinări a încărcăturii virale |   |   |
| *ZZ/LL/AAAA* |  |
| **19** | Nivelul încărcăturii virale la ultima determinare, copii/ml | 1) Nedeterminat2) < 403) 40 - 10004) 1000 +9) Necunoscut |   |
| **20** | Data penultimei determinări a încărcăturii virale |   |   |
| *ZZ/LL/AAAA* |  |
| **TRATAMENTUL**  |
| **21** | Tratamentul ARV a fost inițiat? | 1) Da |   |
| 2) Nu, refuzul pacientului | ↓ 28 |
| 3) Nu, alte motive | ↓ 28 |
| **22** | Când a fost inițiat tratamentul? |   |   |
| *(ZZ/LL/AAAA sau necunoscut: 99/99/9999)* |  |
| **23** | A fost determinat nivelul CD4 înaintea inițierii TARV? | 1) Da |  |
| 2) Nu | ↓ 26 |
| **24** | Data determinări nivelului CD4 înaintea inițierii TARV |   |   |
| *ZZ/LL/AAAA* |  |
| **25** | Nivelul CD4 înaintea inițierii TARV, celule/mm3 | 1) <2002) 200 - 3503) 350+9) Necunoscut |   |
| **26** | Data ultimei eliberări a medicamentelor ARV |   |   |
| *(ZZ/LL/AAAA sau necunoscut: 99/99/9999)* |  |
| **27** | Perioada pentru care s-a eliberat medicamente ARV, număr luni |   |   |
| *Număr luni (necunoscut = 99)* |  |
| **28** | A fost indicat tratamentul profilactic cu Sulfamethoxazolum+Trimethoprimum? | 1) Da |  |
| 2) Nu | ↓ 30 |
| **29** | Data ultimei eliberări a Sulfamethoxazolum+Trimethoprimum |   |   |
| *ZZ/LL/AAAA* |  |
| **30** | Statutul actual al pacientului | 1) În viață | ↓ 33 |
| 2) Decedat |   |
| 3) Necunoscut | ↓ 33 |
| **31** | Data decesului |  *ZZ/LL/AAAA* |   |
| **32** | Motivul decesului | 1) TB2) SIDA Asociat (Non-TB)3) Non SIDA Asociat9) Necunoscut |   |
| **33** | Data evaluării |  *ZZ/LL/AAAA* |   |

#

# BIBLIOGRAFIE

1. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach (<https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240031593>), edition July 2021.
2. WHO consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV-infection. Recommendations for a public health approach, second edition 2016 - <http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/> (WHO 2016).
3. Update of recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens, July 2019 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325892/WHO-CDS-HIV-19.15-eng.pdf>).
4. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 2: screening – systematic screening for tuberculosis disease.Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. (<https://www.who.int/news/item/22-03-2021-who-announces-updated-guidance-on-the-systematic-screening-for-tuberculosis>).
5. A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC) - Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents – <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> (DHHS 2016).
6. EACS Guidelines, version 9.0 - <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html> (EACS 2017).
7. British HIV Association guidelines for the treatment of TB/HIV coinfection 2011 - <http://www.bhiva.org/documents/guidelines/tb/hiv_954_online_final.pdf> (BHIVA 2011).
8. Serbulenco A., Gherman A., Holban T., Rusu G. și alții. Ghid Naţional de Tratament şi Îngrijiri în Infecţia HIV şi SIDA, Chișinău 2010.
9. Pîrțînă L., Popovici S., Nagîț A., Oltu Iu. și alții. Infecția cu HIV la adult și adolescent, PCN, Chișinău 2014.
10. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization, 2013.
11. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization, second edition 2016.
12. Fox M., Rosen S. Systematic review of interventions to facilitate linkage to care to support development of the WHO 2015 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Web Supplement B.
13. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization, 2013 (<http://www>.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/en, accesat la 25 august 2017).
14. WHO, UNICEF, UNAIDS. Global update on HIV treatment 2013: results, impact and opportunities. Geneva: World Health Organization, 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/progressreports/update2013/en>, accesat la 10 august 2017).
15. HIV and adolescents: guidance for HIV testing and counselling and care for adolescents living with HIV: recommendations for a public health approach and considerations for policy-makers and managers. Geneva: World Health Organization, 2014 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/adolescents/en>, accesat la 25 august 2017).
16. Anglemyer A, Rutherford G, Horvath H, Vitória M, Doherty M. Universal antiretroviral therapy for asymptomatic adults and adolescents with HIV-1 infection and CD4+ T-cell counts ≥500 cells/μl: a systematic review and meta-analysis. Geneva: World Health Organization, 2015 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/189977/1/WHO_HIV_2015.36_eng.pdf?ua=1>, accesat la 30 iulie 2017).
17. WHO Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: Web annex. 2013. Monitoring for renal toxicity in people receiving tenofovir and on tenofovir toxicity and how it affects disability-adjusted life-years and quality-adjusted life-years. Systematic reviews and GRADE tables (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/127935/1/WHO_HIV_2014.1_eng.pdf?ua=1&ua=1>, accesat la 10 iulie 2017).
18. McCormack PL. Dolutegravir: a review of its use in the management of HIV-1 infection in adolescents and adults. Drugs. 2014; 74:1241–52.
19. Ghidul TARV România 2013 – 2014 (<http://www.cnlas.ro/images/doc/GhidTARV_2014.pdf>, accesat la 24 august 2017).