ORDIN Nr. 2054/2020 din 27 noiembrie 2020

privind modificarea anexei la Ordinul ministrului sănătăţii nr. 487/2020 pentru aprobarea protocolului de tratament al infecţiei cu virusul SARS-CoV-2

EMITENT: MINISTERUL SĂNĂTĂŢII

PUBLICAT ÎN: MONITORUL OFICIAL NR. 1167 din 3 decembrie 2020

Văzând Referatul de aprobare al Direcţiei generale asistenţă medicală, medicină de urgenţă şi programe de sănătate publică din cadrul Ministerului Sănătăţii nr. NT 13.064 din 27.11.2020,

având în vedere prevederile art. 16 alin. (1) lit. g) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, republicată, cu modificările şi completările ulterioare,

în temeiul prevederilor art. 7 alin. (4) din Hotărârea Guvernului nr. 144/2010 privind organizarea şi funcţionarea Ministerului Sănătăţii, cu modificările şi completările ulterioare,

**ministrul sănătăţii** emite următorul ordin:

ART. I

Anexa la Ordinul ministrului sănătăţii nr. 487/2020 pentru aprobarea protocolului de tratament al infecţiei cu virusul SARS-CoV-2, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 242 din 24 martie 2020, cu modificările ulterioare, se modifică şi se înlocuieşte cu anexa care face parte integrantă din prezentul ordin.

ART. II

Prezentul ordin se publică în Monitorul Oficial al României, Partea I.

p. Ministrul sănătăţii,

**Nicolae Dragoş Garofil,**

secretar de stat

Bucureşti, 27 noiembrie 2020.

Nr. 2.054.

ANEXĂ

(Anexa la Ordinul nr. 487/2020)

**PROTOCOL**

**de tratament al infecţiei cu virusul SARS-CoV-2**

Având în vedere creşterea numărului de cazuri de COVID-19 pe teritoriul României, inclusiv a formelor severe de îmbolnăvire, şi acumularea de noi date clinice, Comisia de boli infecţioase a Ministerului Sănătăţii propune un protocol de tratament revizuit. În elaborarea acestui protocol de tratament comisia a primit sprijinul direct al Comisiei ştiinţifice COVID-19 a Ministerului Sănătăţii.

Acest protocol abordează cazul general al pacienţilor cu COVID-19, fără a detalia situaţii particulare. În elaborarea acestui protocol au fost analizate prevederile documentelor emise de OMS şi ECDC, ale unor ghiduri terapeutice (1 - 6) şi alte materiale publicate de la realizarea versiunii anterioare.

Prin recomandările privind îngrijirea pacienţilor cu infecţie cu SARS-CoV-2, prezentul material reprezintă un suport pentru deciziile comisiilor medicamentului din cadrul unităţilor sanitare privind utilizarea "off-label" a unor medicamente potenţial active. În această formă, pentru prima dată sunt incluse şi recomandări pentru îngrijirea la domiciliu a persoanelor infectate cu SARS-CoV-2.

**Recomandări pe scurt**

1. Persoana cu infecţie asimptomatică cu SARS-CoV-2 nu necesită un tratament medicamentos.

2. Monitorizarea pacientului este extrem de importantă, agravarea suferinţei impunând modificarea atitudinii terapeutice legate de diferite clase terapeutice utilizate.

3. Colaborarea între medici din diverse specialităţi medicale este necesară pentru a putea îngriji manifestările variate/complexe ale COVID-19.

4. Antiviralele au o eficienţă cu atât mai mare cu cât sunt administrate mai devreme în cursul bolii, de preferat în primele 7 - 10 zile; de aceea antiviralele sunt recomandate în primul rând în formele uşoare şi medii ale bolii.

5. Dintre antiviralele utilizabile, remdesivirul se recomandă doar în formele cu severitate medie sau mare (forme severe/critice), pe criterii de disponibilitate, eficienţă şi riscuri.

6. Tratamentul antiinflamator cu corticoizi (de preferat dexametazonă) este indicat la pacienţii cu inflamaţie sistemică şi/sau care necesită administrare de oxigen.

7. Imunomodulatoarele (tocilizumab, anakinra, dexametazonă în doze imunosupresoare, altele) sunt rezervate doar cazurilor cu inflamaţie excesivă, necontrolate de corticoizi în doză antiinflamatorie, iar alegerea lor va depinde de efectele adverse posibile şi de disponibilitatea unuia sau altuia dintre ele la un moment dat.

8. Datele privind eficienţa şi riscurile plasmei de convalescent sunt contradictorii şi nu permit formularea unor indicaţii certe.

9. Administrarea profilactică de anticoagulant este indicată tuturor pacienţilor spitalizaţi, cu excepţia celor care primesc deja un tratament anticoagulant şi care vor continua să primească doze terapeutice.

10. Infecţia cu SARS-CoV-2 nu reprezintă o indicaţie suplimentară pentru administrarea de antiagregante (se menţine administrarea pentru alte indicaţii).

11. Stabilirea riscului tromboembolic se poate face cu scoruri consacrate pentru alte afecţiuni la care se adaugă şi factori de risc specifici legaţi de COVID-19.

12. Administrarea de doze terapeutice de anticoagulant se face pentru indicaţiile standard, dar şi pentru pacienţi cu COVID-19 cu risc tromboembolic mare (agravarea suferinţei respiratorii şi/sau sindrom inflamator marcat) şi risc hemoragic mic.

13. Antibioticele nu se utilizează în tratamentul COVID-19; ele se prescriu rareori, deoarece coinfecţiile cu SARS-CoV-2 sunt rare - se administrează antibiotic doar dacă se demonstrează o infecţie bacteriană concomitentă sau supraadăugată.

14. Alegerea antibioticelor pentru situaţiile rare de infecţie bacteriană concomitentă sau supraadăugată trebuie să ţină cont de eficienţă şi de riscurile de dismicrobisme: infecţii cu Clostridium difficile, selectarea de tulpini bacteriene rezistente la antibiotice.

15. Pentru infecţii asociate asistenţei medicale care apar în timpul îngrijirii pacienţilor cu COVID-19 este important să fie decis tratamentul şi în raport cu circulaţia bacteriană în respectivul spital.

16. Principalul suport pentru pacienţii cu forme severe şi critice de COVID-19 este corectarea hipoxemiei; colaborarea cu medicii de terapie intensivă este esenţială în aceste situaţii, mai ales pentru pacienţii cu hipoxemie dificil de controlat.

17. Medicaţia simptomatică este modalitatea majoră de tratament pentru formele uşoare de boală şi poate fi utilă oricărui pacient simptomatic.

18. Pentru persoanele infectate şi pacienţii monitorizaţi la domiciliu se aplică recomandările de mai sus: infectaţii asimptomatici nu primesc tratament, pacienţii cu forme uşoare de boală primesc simptomatice, pacienţii cu forme medii şi severe, care rămân la domiciliu, pot primi profilaxie a trombozelor dacă au şi alţi factori de risc (în primul rând, imobilizarea la pat).

19. Utilizarea de azitromicină (şi alte antibiotice) şi de corticoizi la domiciliu în COVID-19 reprezintă de cele mai multe ori un abuz cu consecinţe asupra pacientului şi asupra rezistenţei bacteriene la nivel macrosocial.

Prezentul protocol terapeutic include principii grupate în următoarele capitole:

1. Medicaţie antivirală

2. Medicaţie antiinflamatorie şi imunomodulatoare, inclusiv plasma de convalescent

3. Managementul coagulopatiei

4. Antibiotice şi alte medicaţii antiinfecţioase

5. Suportul funcţiilor vitale

6. Alte măsuri terapeutice

**1. Medicaţie antivirală (tabelul 1)**

Evoluţia infecţiei cu SARS-CoV-2 are o fază iniţială dominată de replicarea virală, cu o durată variabilă; în acest interval de timp pacientul trece printr-o perioadă presimptomatică şi poate deveni simptomatic. Medicaţia antivirală trebuie administrată cât mai precoce după stabilirea diagnosticului (de dorit, de la începutul perioadei simptomatice), urmărindu-se:

- limitarea riscului de agravare a pacientului;

- reducerea duratei de evoluţie a bolii şi a spitalizării pacientului, ceea ce reduce riscurile pentru siguranţa pacientului şi consumul de resurse pentru fiecare pacient în parte.

Persoanele cu infecţie asimptomatică cu SARS-CoV-2 nu primesc tratament, deoarece nu s-a demonstrat că ar reduce durata excreţiei virusului.

Datele privind eficienţa antiviralelor utilizate până în prezent sunt contradictorii sau insuficiente. Antiviralele potenţial active împotriva SARS-CoV-2 sunt:

• Remdesivir

Remdesivirul este un antiviral potenţial util pentru tratamentul COVID-19, care inhibă ARN polimeraza ARN dependentă, blocând prematur transcripţia ARN (7). Are activitate in vitro împotriva coronavirusurilor, inclusiv împotriva SARS-CoV-2 (8, 9).

Datele obţinute în studii clinice în tratamentul COVID-19 au fost contradictorii; Wang Y. şi colaboratorii au inclus 237 de pacienţi într-un studiu comparativ remdesivir versus placebo, care a fost întrerupt prematur din cauza lipsei de eficienţă şi a unei rate sporite de efecte adverse: 12% faţă de 5% placebo (10). Beigel J. şi colaboratorii, într-un studiu care include 1.063 de pacienţi cu forme severe trataţi cu remdesivir versus placebo, au evidenţiat un beneficiu discret în termeni de mortalitate: 8% versus 11,9% (p = 0,06) şi de durată până la ameliorare: 11 zile faţă de 15 zile, p = 0,01 (11). Goldman J.D. şi colaboratorii au arătat o eficienţă similară pentru durata de tratament de 5 zile şi, respectiv, de 10 zile (12). Datele studiului ACTT-1, comunicate de Beigel J. şi colaboratorii, au arătat o reducere a duratei medii a simptomatologiei de la 15 zile la 10 zile şi a riscului de deces după 29 de zile de la 15,2% la 11,4% la pacienţii trataţi cu remdesivir (13).

În prezent remdesivirul are o înregistrare provizorie pentru COVID-19 în Europa (14).

Utilizarea actuală se armonizează cu principiul general al tratamentului antiviral cât mai precoce după debutul simptomatologiei, fiind mai eficient la pacienţi cu hipoxie cu necesar redus de oxigen suplimentar, faţă de cei care necesită un flux mare de oxigen, ventilaţie invazivă sau noninvazivă, ECMO (6); durata de administrare este de 5 zile şi se poate prelungi la 10 zile pentru pacienţi intubaţi, cu ECMO sau corelat cu evoluţia clinică şi cu negativarea testelor PCR SARS-CoV-2. Dozele recomandate sunt de 200 mg în prima zi (100 mg la 12 ore) şi 100 mg în zilele următoare, în perfuzie endovenoasă, după diluare în ser fiziologic; durata administrării trebuie să fie de minimum 30 de minute (14).

• Alte antivirale potenţial active

Umifenovirul are efect împotriva virusurilor gripale şi este utilizat în această indicaţie în Rusia şi în China; acţiunea antivirală se bazează pe blocarea pătrunderii virusului în celule (inhibitor de fuziune) şi pe efectul imunomodulator. Un avantaj al său este reprezentat de efectele adverse reduse. În cadrul epidemiei de infecţii cu SARS-CoV-2 din China, umifenovirul a fost utilizat în asociere cu alte antivirale; Deng L. şi colaboratorii au constatat că la pacienţii cu pneumonii necomplicate în cadrul COVID-19 asocierea umifenovirului cu lopinavir/ritonavir a permis debarasarea mai rapidă de virus la nivel nazofaringian şi o mai rapidă regresie a modificărilor imagistice pulmonare faţă de pacienţii care au primit monoterapie cu lopinavir/ritonavir (15). În prezent există două studii clinice în derulare în care este evaluat efectul umifenovirului, comparat cu lopinavir/ritonavir, respectiv cu tratamentul standard fără antivirale. Umifenovirul poate fi folosit şi la copii de peste 12 ani în cazul infecţiei cu SARS-CoV-2.

Având în vedere rezultatele favorabile comunicate şi rata redusă de efecte adverse legate de administrarea sa, umifenovirul rămâne o alternativă pentru utilizarea în formele uşoare sau medii de boală.

Favipiravirul este un inhibitor al ARN-polimerazei, care s-a utilizat pentru gripă şi infecţia cu virus Ebola. El a fost iniţial produs în Japonia, dar, din cauza efectelor teratogene, în Japonia utilizarea sa este autorizată doar pentru situaţii speciale, cum ar fi epidemii sau infecţii emergente cu virusuri gripale. În cazul infecţiei cu SARS-CoV-2, favipiravirul a avut o eficacitate superioară în privinţa eradicării virale şi a regresiei imaginilor pulmonare atât faţă de lopinavir/ritonavir, cât şi faţă de umifenovir (16). Dozele folosite au fost cele înregistrate pentru gripă: 1.600 mg la 12 ore în prima zi, apoi 600 mg la 12 ore timp de 7 - 14 zile; au fost propuse şi doze mai mari în tratamentul COVID-19 (vezi tabelul 1). O metaanaliză a studiilor publicate până în 20 august 2020 arată reducerea semnificativă a simptomatologiei şi a modificărilor radiologice la pacienţii trataţi cu favipiravir, fără a demonstra o reducere a necesarului de terapie intensivă sau a ratei deceselor (17). Nu este indicat la copii şi a fost folosit în China la paciente din grupe de vârstă fertilă doar dacă aveau testul de sarcină negativ şi întotdeauna asociat cu medicaţie contraceptivă pe durata tratamentului şi minimum şapte zile după oprirea acestuia; bărbaţilor li s-a recomandat utilizarea prezervativului pentru cel puţin o săptămână după externare.

Favipiravirul rămâne o alternativă terapeutică pentru formele uşoare sau medii de COVID-19, în situaţia în care toate condiţiile menţionate pentru evitarea pentru administrarea în siguranţă sunt îndeplinite, de exemplu, la pacientele aflate la menopauză.

• (Hidroxi) clorochina

Hidroxiclorochina a demonstrat activitate in vitro împotriva SARS-CoV-2, precum şi unele rezultate pozitive în tratamentul pacienţilor cu COVID-19. Yao X. şi colaboratorii au descoperit că, în comparaţie cu clorochina, hidroxiclorochina inhibă SARS-CoV-2 de 7,6 ori mai eficient in vitro (18). Hidroxiclorochina este mai bine tolerată faţă de clorochină şi are mai puţine interacţiuni medicament - medicament; în plus, a fost utilizată pe scară largă şi în tratamente de durată în reumatologie, la doze mai mari chiar decât cele folosite frecvent în tratamentul COVID-19 (600 mg/zi faţă de 400 mg/zi), fără a genera efecte adverse în proporţii semnificative. (Hidroxi)clorochina modifică pH-ul de la suprafaţa membranei celulare şi astfel inhibă fuziunea virusului cu membrana celulară. Gautret P. şi colaboratorii au evaluat 42 de pacienţi şi se indică o debarasare de virus mai rapidă la pacienţii cu COVID-19 care au primit hidroxiclorochină (19). Balanţa beneficii/riscuri posibile (eficienţa in vitro, posibila eficienţă în clinică şi riscul redus de efecte adverse) a plasat hidroxiclorochina drept o alternativă terapeutică antivirală, obţinându-se inclusiv autorizaţia provizorie de utilizare în SUA (20). Până în prezent există date contradictorii privind eficienţa clinică a hidroxiclorochinei:

• ineficienţă şi efecte adverse: un studiu randomizat asupra a 150 de pacienţi a arătat lipsa scăderii semnificative a duratei până la negativarea SARS-CoV-2 şi creşterea efectelor adverse la pacienţii trataţi cu hidroxiclorochină (21); alte studii au arătat că nu reduce letalitatea şi nici necesarul de terapie intensivă (22, 23);

• eficienţă: un studiu efectuat asupra a 2.541 de pacienţi în SUA arată o reducere a riscului de deces prin COVID-19 la pacienţi cu formă severă de boală cu 66% în cazul tratamentului cu hidroxiclorochină, comparativ cu tratamentul standard: 13,5% versus 26,4% (24); un alt studiu retrospectiv asupra a 8.075 de pacienţi îngrijiţi în Belgia a arătat reducerea letalităţii: 17,7% faţă de 27,1%, indiferent de momentul iniţierii tratamentului (25).

Un impact important asupra percepţiei asupra eficienţei hidroxiclorochinei au avut trei decizii:

- întreruperea înrolării de pacienţi, în cadrul studiului RECOVERY derulat în Marea Britanie, în grupul celor care primeau hidroxiclorochină, din cauza lipsei de eficienţă în reducerea mortalităţii prin COVID-19 (4 iunie 2020);

- suspendarea la 15 iunie a autorizaţiei provizorii acordate de FDA pentru utilizarea hidroxiclorochinei în tratamentul COVID-19;

- întreruperea înrolării de pacienţi, în cadrul studiului SOLIDARITY organizat de OMS, în grupul celor care primeau hidroxiclorochină, din cauza lipsei de eficienţă în reducerea mortalităţii prin COVID-19 (17 iunie 2020).

În România, hidroxiclorochina a fost folosită pe scară largă în scop terapeutic şi uneori pentru prevenirea apariţiei de forme severe de COVID-19; datele negative şi efectele adverse înregistrate au limitat prescrierea sa. Având în vedere existenţa de date contradictorii, acest medicament rămâne o alternativă doar pentru formele uşoare şi medii şi doar în absenţa unor antivirale mai eficiente, de preferat în cadrul unor studii clinice dedicate acestor categorii de pacienţi.

Un aspect particular dezbătut este asocierea hidroxiclorochinei cu azitromicina. Datele iniţiale au sugerat o potenţare importantă a eficienţei clinice; ulterior, au fost publicate rezultate care nu au sugerat un asemenea beneficiu. Administrarea concomitentă a două medicamente care pot alungi QT pledează împotriva acestei asocieri; două studii au găsit o alungire semnificativă a QT la mai mult de 10% dintre pacienţii trataţi cu această asociere (26). Situaţia rezistenţei bacteriene în România reprezintă un contraargument suplimentar la utilizarea azitromicinei. Societatea Americană de Boli Infecţioase recomandă evitarea asocierii dintre hidroxiclorochină şi azitromicină (6). Administrarea azitromicinei poate fi considerată inutilă şi chiar riscantă, atât în asociere cu hidroxiclorochina, cât şi în monoterapie.

• Inhibitorii de protează

Lopinavirul este un inhibitor de protează utilizat pentru a trata infecţia cu HIV, asociat cu ritonavir pentru creşterea disponibilităţii sale. Lopinavirul are activitate in vitro împotriva coronavirusurilor, inclusiv împotriva SARS-CoV-2 (27). Datele clinice publicate până în prezent sunt în general nefavorabile. Într-un studiu clinic randomizat, efectuat asupra a 199 de pacienţi cu forme medii şi severe, Cao B. şi colaboratorii au arătat că lopinavir/ritonavir a determinat o regresie mai rapidă a simptomelor şi a redus rata de decese fără ca diferenţa să atingă pragul semnificaţiei statistice; de menţionat totuşi că iniţierea tratamentului viral s-a făcut relativ tardiv în acest studiu (28). Într-un alt studiu simplu-orb (ELACOI Trial) cu 44 de pacienţi cu forme uşoare-mediii de boală, lopinavir/ritonavir a generat mai multe efecte adverse şi nu a redus durata de excreţie virală în comparaţie cu umifenovir sau cu placebo (29). Efectele adverse au determinat întreruperea administrării sale în 14% din cazuri în studiul lui Cao B. şi colaboratorii (28).

Aceste rezultate au determinat un recul al utilizării lopinavir/ritonavir pentru tratamentul COVID-19. În prezent, considerăm că lopinavir/ritonavir, prin profilul de siguranţă redus, nu mai poate fi recomandat în tratamentul COVID-19. În mod excepţional, acest medicament mai poate fi luat în discuţie pentru categorii restrânse de pacienţi la care administrarea oricărui alt antiviral nu este posibilă, de preferat în cadrul unor studii clinice, recomandare similară celei a Societăţii Americane de Patologie Infecţioasă, IDSA (6).

Darunavir/Cobicistat a fost utilizat ca alternativă la pacienţii care nu tolerează lopinavir/ritonavir, dar experienţa cu el este mult mai limitată (4, 5); producătorul darunavir/cobicistat afirmă lipsa de eficienţă in vitro a acestuia împotriva SARS-CoV-2 şi nu recomandă folosirea la pacienţi cu COVID-19 (30), aşa încât utilizarea sa nu mai este justificată.

În concluzie, tratamentul antiviral ar trebui început cât mai rapid după debutul simptomatologiei. Alegerea antiviralelor va depinde de efectele adverse posibile, de patologiile pacientului, precum şi de disponibilitatea unuia sau altuia dintre antivirale la un moment dat.

Tabel 1 - Medicaţie cu efect antiviral propusă pentru tratamentul COVID-19

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Medicament | Doze |Durată | Reacţii |

| | |standard| adverse |

| | | | frecvente |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|Remdesivir |200 mg/zi în ziua 1, apoi|5 zile |Citoliză |

| |100 mg/zi |(10 zile|hepatică |

| |Copii sub 40 kg: |la |Flebite |

| |5 mg/kgc/zi în ziua 1, |pacient |Constipaţie, |

| |apoi 2,5 mg/kgc/zi |IOT sau |greaţă |

| | |cu ECMO)| |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|Umifenovir |3 x 200 mg/zi |10 zile | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|Favipiravir |1.600 mg la 12 ore în |10 - 14 |Teratogen#) |

| |prima zi, apoi 600 mg la |zile |Hiperuricemie|

| |12 ore | |(5%)##) |

| |1.800 mg la 12 ore în | |Diaree |

| |prima zi, apoi 800 mg la | |(4,8%)##) |

| |12 ore\*) | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|Hidroxiclorochină\*\*)|2 x 400 mg/zi în prima zi|5 - 7 |Tulburări de |

| |(2 x 2 tb/zi), apoi |zile |ritm/ |

| |2 x 200 mg/zi | |conducere |

| |(2 x 1 tb/zi) | | |

| |Copii 5 mg/kgc/zi în | | |

| |2 prize | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

\*) Pentru aceste doze, toxicitatea favipiravirului nu este suficient studiată.

\*\*) De efectuat EKG zilnic pentru evaluare QT; contraindicaţii: QT > 500 msec; analiza beneficiu-risc în cazul gravidelor.

#) Se foloseşte doar împreună cu mijloace de contracepţie la pacientele de vârstă fertilă şi la pacienţii cu capacitate de procreare.

##) Rata efectelor adverse provine din studii efectuate cu dozele mai mici.

**2. Medicaţie antiinflamatorie şi imunomodulatoare (tabelul 2)**

Faza iniţială infecţioasă este urmată la unii pacienţi de o a doua etapă, dominată de răspunsul inflamator-imun; în plan clinic aceasta este asociată cu recrudescenţa/apariţia/agravarea simptomatologiei, mai ales a celei pulmonare, şi o parte dintre cazurile cu evoluţie nefavorabilă sunt reprezentate de pacienţi cu răspuns inflamator excesiv ("furtună de citokine"), de multe ori adulţi fără afecţiuni anterioare semnificative. În acelaşi timp, un alt subset de pacienţi poate avea un deficit de imunitate care împiedică realizarea controlului infecţiei cu SARS-CoV-2 şi predispune la suprainfecţii (mai frecvent, pacienţi din grupele clasice de risc). Este importantă monitorizarea biologică cât mai amplă pentru a surprinde momentul accentuării reacţiei inflamatorii (eliberării excesive de citokine), cu ajutorul: proteinei C reactive în creştere, hemogramei (limfopenie, trombocitopenie), feritinei crescute, IL-6 în creştere, creşterii nivelului de fibrinogen şi de D-dimeri, creşterii LDH.

Prin administrarea de medicaţie antiinflamatorie şi, respectiv, imunomodulatoare se încearcă reducerea riscului de evoluţie nefavorabilă, inclusiv decesul la aceste categorii de pacienţi. Efectele benefice pot fi contrabalansate de o imunodepresie prea intensă, cu întârzierea eradicării infecţiei cu SARS-CoV-2 şi posibile reactivări de infecţii cronice: tuberculoză, pneumocistoză, hepatite virale cronice.

Principalele încercări terapeutice în acest scop s-au bazat pe: corticoizi sistemici, imunosupresoare/modulatoare, plasmă de convalescent.

Corticoizi sistemici

Corticoizii reprezintă un tratament important în controlul sindromului de eliberare excesivă de citokine. Utilizaţi la pacienţi cu detresă respiratorie acută în cadrul COVID-19, corticoizii au permis reducerea semnificativă a letalităţii, la 46% faţă de 62% la cei care nu au primit corticoizi (31). Un argument important în favoarea utilizării lor au fost datele preliminare ale studiului RECOVERY: cei 2.104 pacienţi care au primit 6 mg de dexametazonă zilnic (până la externare sau maximum 10 zile) au avut o rată a letalităţii semnificativ mai redusă: 22,9% faţă de 25,7% la ceilalţi 4.321 pacienţi; beneficiul s-a regăsit pentru diverse categorii de pacienţi hipoxici, dar nu şi pentru cei care nu necesitau oxigen suplimentar (32).

De aceea, indicaţia specifică este în cazurile de COVID-19 cu sindrom inflamator biologic (valori crescute/în creştere ale parametrilor de inflamaţie monitorizaţi, vezi supra) şi eventual cu pneumonie în evoluţie (polipnee, scăderea SpO2 sub 93% şi a presiunii arteriale de oxigen), când administrarea ar trebui să se iniţieze cât mai rapid: dexametazonă, iv, 6 - 8 mg/zi; în cazul unei creşteri bruşte şi importante a parametrilor biologici ce indică un exces de inflamaţie (de exemplu: proteina C reactivă, feritină), se vor utiliza doze mai mari de dexametazonă, de 16 - 24 mg/zi. În cazul în care dexametazona nu este disponibilă sau nu se poate utiliza la un pacient, se poate folosi metilprednisolon. Durata şi reducerea dozelor se decid în funcţie de evoluţia pacientului. Corticoizii nu sunt indicaţi la pacienţii care menţin o funcţie respiratorie satisfăcătoare fără aport suplimentar de oxigen, la care beneficiul nu este evident, dar efectele adverse sunt la fel de frecvente ca şi la alte grupe de pacienţi (6).

La pacienţi cu COVID-19 este justificat să se administreze corticoizi şi în alte câteva situaţii:

- la pacienţii care au o altă indicaţie de utilizare a acestora, cum ar fi criza de astm bronşic, BPCO acutizat sau insuficienţa suprarenaliană;

- în caz de şoc septic neresponsiv la amine vasopresoare (HHC, de regulă 50 mg la 6 ore).

Imunomodulatoare

• Tocilizumab

Acest antagonist de receptor de IL-6 a fost folosit la un subgrup de pacienţi cu forme severe de COVID-19 la care exista o activare excesivă a inflamaţiei ("furtună de citokine"). Identificarea pacienţilor care ar beneficia de administrarea de tocilizumab se poate face pe baza unor parametri cum ar fi creşterea nivelului feritinei, scăderea numărului de limfocite şi de trombocite, creşterea proteinei C reactive, a fibrinogenului şi a nivelului de D-dimeri (33). Există date comunicate de Xu X. şi colaboratorii privind eficienţa tocilizumabului la o serie de 21 de pacienţi din China; în urma administrării a 1 - 2 doze de tocilizumab s-a obţinut afebrilitate la toţi pacienţii, scăderea necesarului de oxigen şi corecţia parţială a limfopeniei (34). Somers E.C. şi colaboratorii, într-un studiu observaţional asupra a 154 de pacienţi cu COVID-19 care necesitau ventilaţie mecanică, au evidenţiat o scădere a letalităţii cu 45%, în pofida unei dublări a riscului de suprainfecţie bacteriană (54% faţă de 26%) (35). Rojas-Marte G. şi colaboratorii au efectuat un studiu caz-control în care au fost incluşi 193 de pacienţi cu forme severe de COVID-19; a fost evidenţiată o letalitate mai redusă la pacienţii care au primit tocilizumab (52% vs 62%), iar diferenţa a fost semnificativă pentru pacienţii care nu au avut ventilaţie mecanică, 6% vs 27% (36). Într-un alt studiu de tip caz-control efectuat la 246 de pacienţi cu formă severă de boală, Rossi B. şi colaboratorii au găsit o rată semnificativ mai redusă a deceselor şi a indicelui cumulat decese şi IOT după 28 de zile de boală la pacienţii trataţi cu o doză de 400 mg de tocilizumab (37). Un prim studiu de tip RCT (COVACTA Trial) a inclus 438 de pacienţi şi a furnizat rezultate contradictorii: pacienţii cu forme severe sau critice de boală trataţi cu tocilizumab nu au avut o rată a deceselor semnificativ mai redusă, dar au avut o durată semnificativ mai redusă a şederii în terapie intensivă (9,8 zile vs 15,5 zile) şi a spitalizării (20 de zile versus 28 de zile) (38). Un al doilea studiu randomizat (EMPACTA), ale cărui rezultate preliminare au fost comunicate în septembrie 2020 de către producător, a inclus 389 de pacienţi şi a regăsit o proporţie semnificativ mai redusă de pacienţi care au evoluat către necesitatea IOT sau deces în rândul celor care au primit tocilizumab (39).

În experienţa clinică a autorilor rezultatele obţinute cu tocilizumab asociat cu corticoizi au fost favorabile, în urma administrării unor doze de 8 mg/kgc, repetat la 8 - 12 ore, până la maximum 3 administrări.

• Anakinra

Anakinra este un antagonist de receptori de IL-1, înregistrat în prezent în tratamentul poliartritei reumatoide şi al bolii Still; se administrează subcutanat, 100 mg/zi, dar în forme severe de boli inflamatorii se poate ajunge la 400 mg/zi. Pentru tratamentul sepsisului sever au fost folosite off-label doze de până la 3.600 mg/zi în perfuzie continuă, timp de câteva zile, fără reacţii adverse mai frecvente în raport cu dozele standard. Primele date publicate sunt favorabile. Navarro-Millan I. şi colaboratorii au evaluat 11 pacienţi care au primit anakinra într-un spital din New York; cei 7 la care tratamentul s-a iniţiat în primele 36 de ore de la instalarea insuficienţei respiratorii nu au ajuns la ventilaţie mecanică, iar din ceilalţi 4 pacienţi, la care prima doză s-a administrat după mai mult de 4 zile de hipoxie, au supravieţuit 3 (40). Într-un alt studiu derulat în Franţa, din 52 de pacienţi trataţi cu anakinra, 25% au necesitat terapie intensivă, faţă de 73% într-un grup control de 44 pacienţi trataţi anterior în acelaşi spital (41).

În cazul COVID-19 s-a recurs la utilizarea subcutanată sau intravenoasă de 200 - 400 mg/zi, doze zilnice în scădere, timp de 7 - 10 zile.

Nu au fost publicate rezultate suficiente pentru alte imunomodulatoare: siltuximab (o serie de 30 de cazuri tratate în Italia, cu evoluţie mai bună faţă de pacienţii cu tratament standard), baricitinib (o serie de 12 pacienţi cu pneumonie COVID-19, cu ameliorări clinice la toţi pacienţii), sarilumab (studiu întrerupt prematur din cauza lipsei de eficienţă), rituximab.

Plasmă de convalescent

Administrarea de plasmă de convalescent pleacă de la premisa că fostul pacient imunocompetent după infecţia cu SARS-CoV-2 va avea un nivel suficient de anticorpi protectivi pentru a putea fi folosiţi în scopul limitării replicării virale şi a mitigării răspunsului inflamator excesiv la un pacient cu COVID-19. O foarte recentă analiză Cochrane, din 12 octombrie 2020, arată că datele existente nu pot susţine eficienţa şi/sau siguranţa administrării plasmei de convalescent COVID-19 în scop terapeutic, constatând existenţa unei reduceri a numărului de decese prin boală, dar şi existenţa unor decese corelabile cu administrarea de plasmă, ambele fără semnificaţie statistică (42).

Pentru a folosi plasma pacientului sunt necesare:

- obţinerea acordului donatorului după confirmarea vindecării sale;

- prezenţa de anticorpi anti SARS-CoV-2 în titru suficient; FDA recomandă un titru de anticorpi neutralizanţi de minimum 1/160. Întrucât determinarea de anticorpi neutralizanţi nu este de multe ori disponibilă, se recurge la determinarea titrului de anticorpi IgG prin metodă ELISA; un titru de peste 1/1350 se corelează în peste 80% dintre situaţii cu un titru suficient de anticorpi neutralizanţi (43);

- testarea donatorului pentru îndeplinirea criteriilor de donare de sânge: absenţa infecţiilor transmisibile prin sânge şi absenţa anticorpilor anti-HLA care cresc riscul de TRALI (transfusion related acute lung injury).

Apariţia TRALI la un pacient cu formă severă de COVID-19 poate agrava semnificativ disfuncţia respiratorie a unui pacient care are deja afectare respiratorie severă; de asemenea s-au citat supraîncărcări volemice în urma transfuziei de plasmă la pacienţi cu COVID-19. Într-o bază de date de 5.000 de pacienţi care au primit plasmă de convalescent s-au înregistrat 4 decese şi alte 21 de accidente majore corelate cu administrarea: TRALI, supraîncărcare posttransfuzională şi reacţii alergice (44).

Legat de utilizarea plasmei de convalescent există incertitudini legate de:

- momentul optim al recoltării - având în vedere datele limitate privind dinamica anticorpilor, inclusiv scăderea rapidă a titrului IgG anti SARS-CoV-2, în primele 2 - 3 luni după vindecare (45, 46);

- calitatea testelor de detecţie de anticorpi;

- doza de plasmă eficientă; au fost folosite doze de 200 - 400 ml.

Această metodă terapeutică ar trebui folosită cât mai precoce la pacienţii cu forme potenţial severe de COVID-19; întrucât disponibilul de plasmă de convalescent eficientă este limitat în perioada actuală, considerăm că această metodă terapeutică ar trebui să fie utilizată prioritar la pacienţi la care profilul de răspuns inflamator-imun este unul deficitar, la care imunosupresia este contraindicată. În prezent administrarea plasmei de convalescent se face în România conform Ordinului ministrului sănătăţii nr. 654/2020 privind aprobarea Metodologiei pentru colectarea, testarea, procesarea, stocarea şi distribuţia plasmei de la donator vindecat de COVID-19 şi utilizarea monitorizată pentru pacienţii critici cu COVID-19 din secţiile ATI, cu modificările ulterioare.

În concluzie, tratamentul antiinflamator şi imunomodulator este indicat unui subset de pacienţi cu forme severe de boală şi ar trebui iniţiat cât mai rapid după debutul fazei inflamatorii, pe criterii de beneficiu/risc în funcţie de nivelul eliberării de citokine, de riscul de infecţii şi alte efecte adverse asociate. O abordare terapeutică raţională ar include două etape: a) corticoizi în doză antiinflamatorie şi b) în cazul ineficienţei corticoizilor şi a creşterii bruşte a inflamaţiei, imunosupresoare/modulatoare. Tratamentul cu plasmă de convalescent se recomandă în prezent cu prioritate la pacienţi cu forme severe, eventual cu infecţii asociate COVID-19 şi răspuns inflamator redus, pentru a compensa deficitul de răspuns imun. Alegerea imunosupresoarelor va depinde de efectele adverse posibile şi de disponibilitatea unuia sau altuia dintre imunomodulatoare la un moment dat.

Tabel 2 - Medicaţie imunomodulatoare propusă pentru tratamentul COVID-19

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Medicament | Doze | Durată | Reacţii adverse |

| | | standard | frecvente |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|Dexametazonă |Antiinflamator: |10 zile |Iritaţie mucoasă |

|(alternativ - |6 - 8 mg iv/zi | |digestivă, |

|metilprednisolon)|Imunosupresie: | |dezechilibrare |

| |16 mg/zi | |diabet |

| |(24 mg/zi la | | |

| |persoane cu | | |

| |obezitate) | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|Tocilizumab |8 mg/kg |1 - 3 |Reactivări ale unor|

| |(maximum 800 mg |administrări|infecţii: |

| |per administrare) |la 8 - |tuberculoză, |

| | |12 ore |hepatită cronică cu|

| | |interval |VHB, infecţii |

| | |între ele |herpetice, afectare|

| | | |hepatică până la |

| | | |insuficienţă |

| | | |hepatică, |

| | | |perforaţie |

| | | |intestinală, |

| | | |hipercolesterolemie|

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|Anakinra |200 - 400 mg/zi |7 - 10 zile |Afectare hepatică |

| |iniţial, apoi | | |

| |100 mg/zi | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|Plasmă de |200 - 400 ml |o singură |Disfuncţie |

|convalescent | |administrare|respiratorie acută |

| | | |(TRALI), |

| | | |supraîncărcare |

| | | |posttransfuzională,|

| | | |reacţii alergice |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| În curs de evaluare cu rezultate preliminare favorabile: siltuximab,|

| baricitinib |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

**3. Managementul coagulopatiei**

Tromboembolismul venos (TEV), incluzând tromboza venoasă profundă (TVP) şi embolia pulmonară (EP), reprezintă o complicaţie comună în bolile infecţioase acute, aceste afecţiuni crescând riscul de TEV de 2 - 32 ori (47 - 49).

Există numeroase argumente care demonstrează prezenţa unui status de hipercoagulabilitate crescut suplimentar la pacienţii cu COVID-19 comparativ cu alte infecţii virale acute (50), ceea ce transformă afecţiunea într-una diferită faţă de alte infecţii severe inclusiv în privinţa recomandărilor de tratament anticoagulant (51). Pe lângă hipercoagulabilitatea legată de sindromul inflamator sistemic, există mecanisme specifice determinate de infecţia cu SARS-CoV-2 ce produc disfuncţie endotelială/endotelită, creşterea nivelului de factor VIII şi factor von Willebrand, activare plachetară, sindrom ce este desemnat prin termenul de "coagulopatie asociată COVID-19" (52, 53). La acest status hipercoagulant, riscul de tromboză creşte prin asocierea de factori adiţionali de risc: sarcina, imobilizarea prelungită, deshidratarea, vârsta, consumul de anticoncepţionale, obezitatea, bolile asociate, chimioterapie, intervenţii chirurgicale, terapia cu steroizi.

Incidenţa tulburărilor de coagulare la pacienţii cu COVID-19 a fost raportată în procente diferite în studiile publicate până acum, dar este recunoscută în mod unanim ca fiind mult crescută faţă de cea documentată în cohortele de pacienţi cu alte afecţiuni medicale. Riscul de tromboembolism venos (TEV) este prezent la toţi pacienţii cu COVID-19 spitalizaţi şi creşte semnificativ pentru cei cu forme critice (internaţi în terapie intensivă), incidenţa evenimentelor tromboembolice venoase şi arteriale variind între 25% şi peste 70%, în funcţie de metodologia de screening şi de criteriile de diagnostic (50, 54, 55).

La pacienţii cu stare gravă care au primit doza standard de anticoagulare profilactică, riscul evenimentelor tromboembolice rămâne semnificativ crescut; astfel, Klok demonstrează, într-un studiu pe 184 de pacienţi internaţi în terapie intensivă în martie - aprilie 2020, o incidenţă crescută a complicaţiilor trombotice, de 31%, în toate grupele de vârstă, indicând necesitatea anticoagulării terapeutice (56). În schimb, date dintr-un registru important, publicate recent, arată că la pacienţii cu infecţie SARS-CoV-2 care nu necesită spitalizare incidenţa complicaţiilor tromboembolice venoase şi arteriale este rară (57).

O complicaţie tromboembolică arterială mai rară, dar dramatică ca manifestare clinică o constituie accidentul vascular cerebral ischemic prin ocluzia unor ramuri arteriale mari, având ca substrat procesul generalizat de endotelită, fenomen ce atrage atenţia asupra unor posibile consecinţe ulterioare, generatoare de complicaţii pe termen lung: stenoze, anevrisme şi pseudo-anevrisme (58).

În concluzie, tratamentul anticoagulant face parte din terapiile salvatoare de viaţă în COVID-19; o metaanaliză a trei studii care au inclus 5.279 de pacienţi a demonstrat că folosirea acestuia determină o reducere de mortalitate cu 15% (IC 0,41 - 0,99, p < 0,05) (59).

Având în vedere aceste evidenţe, obiectivul documentului prezent este să asigure medicului clinician care tratează pacienţi cu COVID-19 un set de recomandări generale şi specifice privind anomaliile de coagulare şi terapia anticoagulantă.

Recomandări generale

• Pacienţii cu COVID-19 asimptomatici nu necesită anticoagulante. Fac excepţie pacienţii anticoagulaţi cronic (la care se va continua terapia curentă, urmărind ca aceasta să fie administrată în dozele optime şi monitorizându-i eficienţa acolo unde este necesar) şi pacienţii cu risc tromboembolic înalt generat de alte condiţii medicale (vezi mai jos scorul PADUA, tabelul 3).

• În prezent nu există date pentru a susţine folosirea de rutină a antiagregantelor plachetare la pacienţii cu COVID-19 pentru profilaxia evenimentelor tromboembolice. Fac excepţie pacienţii care primesc tratament antiagregant cronic în mono- sau dublă terapie, pentru condiţii medicale preexistente, la care se va continua terapia curentă, şi pacienţii cu risc tromboembolic înalt generat de alte condiţii medicale, dar la care nu este indicat sau nu se poate administra tratament anticoagulant (51).

• La majoritatea pacienţilor cu COVID-19 cu forme uşoare, care nu necesită spitalizare, nu este indicată anticoagularea. Fac excepţie pacienţii anticoagulaţi cronic (la care se va continua terapia curentă, urmărind ca aceasta să fie administrată în dozele optime şi monitorizându-i eficienţa acolo unde este necesar) şi pacienţii cu risc tromboembolic înalt generat de alte condiţii medicale (vezi mai jos scorul PADUA, tabelul 3).

• Toţi pacienţii cu COVID-19 simptomatici, internaţi, au indicaţie de anticoagulare. Regimul terapeutic (profilactic sau curativ) va fi selectat în mod individual, în funcţie de clasa de risc tromboembolic, luând în considerare severitatea afecţiunii, particularităţile individuale şi riscul hemoragic (60, 61).

• Pentru calcularea riscului tromboembolic pot fi folosite scorurile consacrate pentru pacienţii internaţi cu alte afecţiuni medicale. Dintre acestea, se recomandă utilizarea de rutină a scorului PADUA (tabelul 3) pentru toţi pacienţii spitalizaţi, dar în evaluarea individuală trebuie să fie luaţi în considerare şi factorii de risc specifici pentru pacienţii cu COVID-19: simptome de insuficienţă respiratorie (frecvenţa respiratorie > 24 respiraţii/minut, SaO2 < 90%), valori crescute ale PCR şi fibrinogenului, valori în creştere ale D-dimerilor (pornind de la valori de peste trei ori mai decât limita superioară a normalului) - prezenţa acestora încadrând pacienţii în clasa de risc mare (62, 63, 67).

• Au indicaţie de anticoagulare curativă pacienţii cu risc tromboembolic mare şi risc hemoragic mic. Pentru pacienţii internaţi în terapie intensivă este de preferat alegerea heparinei nefracţionate (HNF) cu un APTT ţintă de 60 - 85 secunde sau ca alternativă enoxaparina 1 mg/kgc x 2/zi. Pentru ceilalţi pacienţi spitalizaţi în secţiile de boli infecţioase sau alte secţii medicale este de preferat enoxaparina 1 mg/kgc x 2/zi (sau altă heparină cu greutate moleculară mică - HGMM în doză echivalentă) sau HNF cu APTT ţintă de 60 - 85 secunde (63).

• Clasa de risc pentru TEV se reevaluează periodic, modificarea tabloului clinic, biologic sau imagistic generând necesitatea ajustării deciziilor terapeutice.

• Pacienţii cu anticoagulare orală cronică necesită evaluarea interacţiunilor medicamentoase, în prezenţa acestora fiind recomandată trecerea la anticoagulant injectabil (HNF sau HGMM) în doza terapeutică (64). La pacienţii cu proteze valvulare metalice, cu proteze vasculare sau cu dispozitive cardiace implantabile, alegerea tratamentului anticoagulant va fi decisă în urma unui consult cardiologic.

Tabelul 3 - Scorul PADUA, conform Barbar S. şi colaboratorii (65); risc crescut pentru TEV la scor >/= 4

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Caracteristici clinice | Scor |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|

| Cancer activ\*) | 3 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|

| Istoric de embolie pulmonară/tromboză venoasă profundă | 3 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|

| Mobilitate redusă\*\*) | 3 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|

| Trombofilie diagnosticată\*\*\*) | 3 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|

| Traumatisme/Intervenţii chirurgicale recente (</= 1 lună) | 2 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|

| Vârsta > 70 ani | 1 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|

| Insuficienţă cardiacă/respiratorie | 1 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|

| Infarct miocardic/Accident vascular cerebral ischemic | 1 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|

| Infecţie acută şi/sau boli reumatologice | 1 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|

| Obezitate (IMC >/= 30) | 1 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|

| Tratament hormonal | 1 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|

\*) Pacienţi cu metastaze şi/sau la care s-a efectuat chimioterapie sau radioterapie în ultimele 6 luni.

\*\*) Imobilizare la pat (cu posibilitatea deplasării la baie) fie datorită limitărilor pacientului, fie la recomandare medicală, timp de cel puţin 3 zile.

\*\*\*) Deficit de antitrombină, proteină C sau proteină S, factor V Leiden, mutaţia protrombinei G20210A, sindrom antifosfolipidic.

Recomandări specifice

• Teste de coagulare la internare:

- D-dimeri, timpul de protrombină, numărul de trombocite: aceşti parametri sunt folosiţi pentru stratificarea pe grupe de risc a pacienţilor cu COVID-19. În general, la prezentare o creştere de 3 - 4 ori a D-dimerilor faţă de valoarea normală reprezintă un prognostic negativ, conform ghidului ISTH (67);

- alte teste de coagulare necesare: APTT, fibrinogen, INR, timpul de trombină, PDF.

Este foarte important istoricul pacientului, deoarece prezenţa unor boli poate fi o explicaţie pentru anumite anomalii observate în coagulare: hemofilia, trombofilia, purpura trombocitopenică imună, ciroza hepatică, istoricul de tromboze, terapia anticoagulantă/antiagregantă, diabetul zaharat, colagenozele, vasculitele (68).

• Teste de coagulare care se monitorizează

Este nevoie de repetarea regulată a următoarelor analize: număr de trombocite, timp de protrombină/AP/INR, D-dimeri, APTT, fibrinogen, nivel antitrombină (dacă este posibil).

Prelungirea PT, APTT, creşterea D-dimerilor, scăderea fibrinogenului şi a trombocitelor indică evoluţie spre coagulare intravasculară diseminată (CID). Pentru diagnosticul de CID se recomandă scorul ISTH (International Society of Thrombosis and Haemostasis) - tabelul 4.

Tabelul 4 - Diagnosticul CID, conform ISTH

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Parametrii de monitorizat | Scor |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Nr. trombocite | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| > 100 x 109/L | 0 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 50 - 100 x 109/L | 1 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| < 50 x 109/L | 2 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| D-dimer: | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| - normal | 0 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| - creştere moderată | 2 |

| (1 - 10 ori limita superioară a normalului) | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| - creştere importantă | 3 |

| (> 10 ori limita superioară a normalului) | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Fibrinogen | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| > 1,0 g/L | 0 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| </= 1,0 g/L | 1 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Timp de protrombină prelungit cu: | |

| < 3 secunde | 0 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 3 - 6 secunde | 1 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| > 6 secunde | 2 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Diagnostic cert de CID | Minimum |

| | 5 puncte |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

Evoluţia spre CID reprezintă un factor de prognostic negativ. Conform studiului lui Tang W. şi colaboratorii, 71,4 % dintre pacienţii care au decedat au dezvoltat CID în timpul internării şi numai 0,6% dintre supravieţuitori au avut această complicaţie (69). De asemenea, autorii au observat un prognostic negativ la pacienţii care au prezentat creşterea semnificativă a nivelului de D-dimeri, prelungirea TP şi scăderea fibrinogenului în ziua a 10-a, respectiv în ziua a 14-a.

Dacă există suspiciune de CID, sunt necesare şi frotiul de sânge periferic (pentru schizocite) şi numărul de reticulocite, pentru a demonstra anemia hemolitică microangiopatică.

• Anticoagularea profilactică la pacienţii simptomatici internaţi cu COVID-19

Societatea Americană de Hematologie şi Societatea Internaţională de Hemostază şi Tromboză recomandă anticoagulare cu doze profilactice de HGMM la toţi pacienţii spitalizaţi pentru COVID-19, dacă nu există contraindicaţii majore (sângerare activă). Prelungirea TP/INR sau APTT nu sunt contraindicaţii pentru anticoagulare, dar aceasta se va opri dacă numărul de trombocite scade sub 25 x 109/L (25.000/mmc) şi/sau fibrinogenul scade sub 0,5 g/L (53).

Doza echivalentă de administrare subcutanată a HGMM pentru tromboprofilaxia pacienţilor cu risc mic sau intermediar, la decizia medicului curant (60):

- enoxaparin, pentru pacienţii cu clearance creatinine (ClCr) > 30 mL/min, o singură doză de 40 mg/zi; pentru ClCr între 15 şi 30 mL/min, o singură doză de 30 mg/zi;

- dalteparin, o doză de 5.000 unităţi/zi;

- nadroparin, pentru pacienţii cu G </= 70 kg, o singură doză de 3.800 - 4.000 unităţi anti factor Xa/zi; pentru pacienţii cu G > 70 kg, o singură doză de 5.700 unităţi/zi;

- tinzaparin, o singură doză de 4.500 unităţi anti-Xa/zi.

Se recomandă adaptarea dozelor de HGMM în funcţie de anumite situaţii clinice particulare (boli asociate precum boala renală, obezitatea). La pacienţii cu obezitate importantă sau în alte circumstanţe clinice şi biologice particulare (la decizia medicului curant) doza de HGMM poate fi crescută - enoxaparină 40 mg subcutanat de două ori pe zi (70, 71).

Pentru pacienţii cu ClCr sub 15 mL/min. sau în program de dializă - se recomandă HNF.

Dacă sub terapia anticoagulantă în doze profilactice pacientul prezintă agravarea tabloului biologic (creştere semnificativă a nivelului de D-dimeri, tendinţă la trombocitopenie) se ridică suspiciunea de TVP, EP sau CID. În această situaţie, decizia de anticoagulare la doze terapeutice sau schimbarea pe heparină nefracţionată în doze terapeutice se va lua în discuţie, în consult cu colegii din ATI, hematologie şi cardiologie.

La pacienţii cu istoric de trombocitopenie indusă de heparină se recomandă fondaparina, 2,5 mg o dată pe zi subcutanat.

La pacienţii cu contraindicaţie de anticoagulare se recomandă tromboprofilaxie mecanică.

Nu se recomandă folosirea anticoagulantelor orale (în special DOAC - anticoagulante directe) din cauza unor posibile interacţiuni cu alte medicamente administrate pacientului cu COVID-19, prezenţa acestora în tratamentul curent al pacienţilor cu COVID-19 necesitând trecerea la anticoagulare parenterală în doză curativă HGMM sau HNF (64).

• Anticoagularea profilactică la pacienţii externaţi

Se recomandă continuarea anticoagulării profilactice la toţi pacienţii cu COVID-19 şi risc crescut de TEV: pacienţi care au avut forme critice de boală, mobilizare limitată, istoric de TEV, cancer activ, obezitate, trombofilie, nivel crescut de D-dimeri.

Se poate administra HGMM sau anticoagulant oral direct, apixaban 2,5 mg x 2 pe zi sau rivaroxaban 10 mg PO zilnic, pentru o perioadă de 15 - 45 zile. În toate cazurile se va lua în discuţie riscul hemoragic (66, 70, 71).

La pacienţii care au fost diagnosticaţi cu un episod tromboembolic de-a lungul spitalizării se recomandă minimum 3 luni de tratament anticoagulant în doză curativă (72).

• Managementul CID/EP/TVP

Tratamentul acestor complicaţii se va face în colaborare cu specialiştii de cardiologie şi terapie intensivă.

O particularitate interesantă a CID-ului care complică evoluţia pacienţilor cu COVID-19 este că sângerările apar rar, deşi tulburările de coagulare sunt severe. Pentru a evita complicaţiile trombotice (care sunt mult mai frecvente), se recomandă ca terapia de substituţie (ME, PPC, preparate trombocitare) să fie bine individualizată. Această terapie de substituţie nu trebuie administrată numai pe baza analizelor de coagulare, ci numai la pacienţii cu sângerare activă, risc crescut de sângerare sau cei care urmează să facă proceduri cu risc de sângerare (21, 23).

Rolul acidului tranexamic nu este cunoscut şi nu se recomandă utilizarea lui.

Trebuie să avem în vedere că nu au fost publicate rezultate ale studiilor randomizate aflate în desfăşurare care să ofere informaţii cu grad înalt de recomandare şi că, de asemenea, cunoştinţele noastre şi managementul în COVID-19 sunt într-o evoluţie rapidă.

**4. Antibiotice şi alte antinfecţioase (cu excepţia celor specifice COVID-19)**

Administrarea de antibiotice şi alte antiinfecţioase la pacienţii cu COVID-19 are ca obiective:

- tratarea infecţiilor iniţiale asociate COVID-19 (de exemplu, pneumonii bacteriene);

- tratarea infecţiilor asociate asistenţei medicale, mai frecvent respiratorii (pneumonii asociate asistenţei medicale), dar şi cu alte localizări: de părţi moi, infecţii sistemice şi şoc septic, a infecţiilor cu Clostridium difficile;

- o situaţie aparte o reprezintă reactivarea unor infecţii la pacienţii care primesc tratament imunosupresor (tuberculoză, infecţii herpetice, pneumocistoză etc.).

În prima perioadă de evoluţie a bolii, pacientul cu COVID-19 poate avea infecţii bacteriene concomitente, de regulă respiratorii, procalcitonină serică crescută de la început sau în creştere, leucocitoză cu neutrofilie, aspect radiologic de opacităţi pulmonare alveolare, D-dimeri < 1 µg/ml (73). Riscul de infecţii bacteriene concomitente pare să fie semnificativ mai mic decât la pacienţii cu gripă. În cazul unor astfel de manifestări sunt utile un screening bacteriologic prin testarea prezenţei în urină de antigene de pneumococ sau de Legionella, serologii pentru bacterii atipice, hemoculturi. Antibioticele recomandate în pneumonie bacteriană precoce instalată sunt cele recomandate pentru pneumoniile comunitare: amoxicilină clavulanat la 8 ore + doxiciclină 100 mg la 12 ore (pentru gravide: ceftriaxonă + azitromicină; pentru alergici la beta-lactamine: moxifloxacină 400 mg/zi); durata de administrare nu va depăşi 5 - 7 zile. În mod anecdotic doxiciclinei i-a fost atribuit un rol favorabil suplimentar, de posibil inhibitor al IL-6 (74). Fluorochinolona şi macrolidele (inclusiv azitromicina) trebuie evitate la pacienţii cu tulburări de ritm sau de conducere din cauza riscului de a declanşa asemenea manifestări prin alungirea intervalului QT. Nu se poate susţine includerea acestui antibiotic în tratamentul standard al COVID-19 şi/sau al coinfecţiilor bacteriene în condiţiile rezistenţei frecvente a pneumococilor şi probabil şi a Mycoplasma pneumoniae la macrolide în România (75).

Apariţia pneumoniei asociată ventilaţiei mecanice a fost rară la pacienţii cu COVID-19, chiar dacă durata medie de ventilaţie a fost de aproximativ trei săptămâni; într-o analiză a 150 de cazuri îngrijite la Wuhan, suprainfecţia bacteriană a fost consemnată la 1% dintre cei care au supravieţuit şi la 16% dintre cei care au decedat. În cazul apariţiei unei pneumonii asociate ventilaţiei mecanice se va utiliza o schemă de tratament adaptată circulaţiei microbiene din respectivul serviciu de terapie intensivă (76).

După administrarea de imunosupresoare pentru controlul inflamaţiei excesive, pacientul trebuie supravegheat pentru riscul de suprainfecţii bacteriene şi de reactivare a unor infecţii latente; pentru a putea evalua cât mai corect aceste riscuri, recomandăm alături de anamneză şi recoltarea şi stocarea unei probe de sânge anterior primei administrări de imunosupresor, din care să se poată efectua teste serologice (HSV), Quantiferon TB-Gold, alte teste.

În concluzie, administrarea de medicaţie antiinfecţioasă, în afara celei specifice pentru COVID-19, nu este indicată cu prudenţă şi selectiv. Utilizarea corectă a anamnezei, a examenului fizic, a testelor biologice (procalcitonina şi hemoleucograma), a explorărilor imagistice şi a testelor microbiologice permite identificarea pacienţilor care necesită antibiotice pentru rezolvarea problemelor infecţioase asociate COVID-19. Având în vedere relativa raritate a infecţiilor asociate acestui sindrom, situaţia actuală ar fi trebuit să aibă o consecinţă neintenţionată favorabilă, şi anume limitarea presiunii de selecţie de bacterii rezistente la antibiotice şi restrângerea circulaţiei acestor microorganisme.

**5. Suportul funcţiilor vitale**

Îngrijirea pacienţilor cu forme severe şi critice de COVID-19 se va face de către medici de terapie intensivă. Deşi în cele câteva luni care au trecut de la debutul pandemiei au fost descrise multiple sindroame care pot pune în pericol prognosticul pacientului cu COVID-19 (disfuncţii hemodinamice, insuficienţă renală acută, suprainfecţii bacteriene severe), principalul risc vital rămâne afectarea respiratorie severă şi de aceea o atenţie deosebită trebuie acordată monitorizării funcţiei respiratorii la pacientul cu COVID-19. Scăderea saturaţiei de O2 sub 94% în aerul atmosferic la pacienţi în repaus, fără suferinţă respiratorie anterioară, impune evaluarea rapidă a gazometriei arteriale şi îmbogăţirea aerului inspirat cu oxigen; măsuri suplimentare pentru reducerea hipoxemiei sunt decise de medicul de terapie intensivă. Obiectivul este de a evita agravarea hipoxiei tisulare fără a recurge pe cât posibil la intervenţii mai invazive precum ventilaţia mecanică cu IOT sau oxigenarea extracorporeală. Dintre metodele posibile de intervenţie este de avut în vedere că ventilaţia noninvazivă este o procedură care comportă un risc ridicat de aerosolizare de SARS-CoV-2, mai ales în varianta de ventilaţie pe mască.

**6. Alte măsuri terapeutice** care pot fi utile în majoritatea cazurilor sunt:

- combaterea febrei (acetaminofen), a mialgiilor;

- combaterea insomniilor;

- limitarea anxietăţii pentru ameliorarea stării generale - lorazepam;

- combaterea greţei, vărsăturilor - metoclopramid, ondasetron, eventual dexametazonă;

- fluidifierea secreţiilor respiratorii prin nebulizări cu betamimetice;

- profilaxia escarelor la pacientul imobilizat/sever;

- profilaxia ulcerului de stres prin antisecretorii gastrice şi nutriţie enterală;

- în formele cu inflamaţie importantă şi/sau hipoxemie la pacienţi diabetici riscul de cetoacidoză este mai mare şi se recomandă corectare cu insulină cu acţiune rapidă;

- întreruperea fumatului.

**Intervenţii terapeutice controversate**

• Deşi s-a discutat necesitatea înlocuirii inhibitorilor ACE şi/sau a sartanilor din tratamentul pacientului cu COVID-19, Societatea Europeană de Cardiologie a emis la 13 martie 2020 o recomandare de a fi menţinute în schemele de tratament; o recomandare identică a fost emisă în SUA în 17 martie 2020 de către Asociaţia Americană de Cardiologie (77, 78).

• A existat o reticenţă privind utilizarea AINS în tratamentul COVID-19, legată de inhibarea efectului benefic al inflamaţiei, susţinută de date clinice restrânse (79); este raţional să se administreze în scop simptomatic fie antitermice, fie AINS, ţinându-se cont de contraindicaţii generale şi de efectele adverse posibile ale fiecărei categorii de medicamente. Pacienţii aflaţi în tratament cu AINS pentru diverse afecţiuni pot continua dacă nu există interacţiuni medicamentoase majore cu medicaţia pentru COVID-19, cu monitorizarea efectelor adverse.

• Există de asemenea date contradictorii privind utilizarea preferenţială a blocantelor H2 sau a inhibitorilor de pompă de protoni în profilaxia ulcerului de stress (80, 81).

• Sunt considerate inutile sau chiar nocive: imunoglobuline de administrare intravenoasă, refacerea volemiei cu soluţii coloidale (discutabil pentru albumină) (77).

Tabelul 3 - Tratament propus în funcţie de severitatea cazului de COVID-19 la pacienţii spitalizaţi

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Forma de boală | Tratament recomandat | Durata |

| (severitate) | | recomandată |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Asimptomatic | NU | - |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Uşoară - | Un antiviral disponibil | Depinde de |

| pacient internat | Profilaxie anticoagulantă | evoluţia |

| | recomandată în cazul în care | pacientului.|

| | nu au tratament anticoagulant| |

| | deja în curs pentru alte | |

| | indicaţii | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Medie | Antivirale de administrat | Depinde de |

| Pneumonie fără | cât mai precoce | evoluţia |

| criterii de | Anticoagulante - profilaxie | pacientului.|

| severitate | sau terapie (vezi text) | |

| | Dexametazonă (sau | |

| | metilprednisolon) 10 zile | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Severă\*a)/ | Antivirale (rol clinic | Depinde de |

| critică\*b) | discutabil dincolo de 12 - 14| evoluţia |

| | zile de la debutul | pacientului.|

| | simptomelor; se menţine | |

| | indicaţie epidemiologică) | |

| | + anticoagulant - profilaxie | |

| | sau terapie | |

| | + dexametazonă (corticoid), | |

| | 10 zile sau în funcţie de | |

| | evoluţie | |

| | + imunomodulare în cazuri | |

| | selectate | |

| | În indicaţii selective: | |

| | plasmă de convalescent, | |

| | antibiotice | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

\*a) Sever = minim unul dintre: frecvenţa respiratorie >/= 30/min. (>/= 40/min. la preşcolar); SaO2 </= 93%; PaO2 / FiO2 < 300; infiltrate pulmonare care cresc cu mai mult de 50% în 24 - 48 de ore.

\*b) Critic = minim unul dintre: detresă respiratorie acută; sepsis; alterarea conştienţei; MSOF.

Durata de tratament antiviral este una orientativă, ea se poate prelungi sau scurta în raport cu evoluţia pacientului, fără a se reduce sub 5 zile (cu condiţia să nu apară efecte adverse severe). Monitorizarea pacientului se face clinic şi biologic - biochimie zilnic la pacientul cu forme medii-severe-critice; repetarea imagisticii şi a testelor biologice se face obligatoriu în regim de urgenţă în caz de agravare clinică.

Pentru pacientul îngrijit la domiciliu:

- asimptomatic: nu necesită tratament, chiar dacă are factori de risc asociaţi în general cu o evoluţie mai severă a COVID-19;

- forme uşoare: vezi mai sus;

- simptomaticele sunt permise (dacă nu există alergii sau contraindicaţii la unul sau altul dintre ele);

- nu este cazul pentru administrare de dexametazonă sau antibiotice (de exemplu, azitromicina) pentru a trata formele uşoare de COVID-19;

- antiviralele descrise sunt utilizate off-label, aşa încât se recomandă să nu fie prescrise la domiciliu, fără monitorizare clinică şi biologică.

Pacientul monitorizat la domiciliu trebuie trimis rapid la evaluare dacă are una dintre următoarele manifestări:

- dispnee;

- febră care reapare după o perioadă de afebrilitate sau care persistă mai mult de 5 - 6 zile;

- tuse care apare sau care persistă dincolo de zilele 5 - 6 de boală;

- SpO2 </= 94%, dacă pacientul nu avea probleme respiratorii cronice.

Acest protocol se bazează pe următoarele referinţe\*):

\*) Referinţele sunt reproduse în facsimil.

1) World Health Organization. Clinical management of COVID-19: interim guidance, 27 May 2020. Acces la https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19

2) European Centre for Disease Prevention and Control. Infection prevention and control and preparedness for COVID-19 in healthcare settings, 6 October 2020. Stockholm: ECDC; 2020

3) Interim clinical guidance for adults with suspected or confirmed with COVID-19 in Belgium, 16 october 2020; Version 14. https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19\_InterimGuidelines\_Treatment\_ENG.pdf

4) CDC. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19) Acces la https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html

5) Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Treatment Guidelines. Acces la https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/

6) IDSA guidelines on the tratament and management of patients with COVID-19 https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/ (accesat la 26 octombrie 2020)

7) Al-Tawfiq JA, Al-Homoud AH, Memish ZA. Remdesivir as a possible therapeutic option for the COVID-19. Travel Medicine and Infectious Disease. 2020 Mar 5: 101615

8) Sheahan TP, Sims AC, Leist SR et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. Nat Commun. 2020; 11: 222

9) Wang M, Cao R, Zhang L et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res. 2020; 30: 269 - 271. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0. Epub 2020 Feb 4

10) Wang Y, Zhang D, Guanghua D et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. The Lancet, published online 29 april 2020, doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9

11) https://www.niaid.nih.gov/news-events/nih-clinical-trial-shows-remdesivir-accelerates-recovery-advanced-covid-19

12) Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. N Engl J Med 2020 May 27. doi: 10.1056/NEJMoa2015301

13) Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. N Engl J Med. 2020: NEJMoa2007764. doi: 10.1056/NEJMoa2007764

14) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information\_ro.pdf (accesat la 18.07.2020)

15) Deng L, Li C, Zeng Q. Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: A retrospective cohort study. Journal of Infection, https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.002

16) Cai Q, Yang M, Liu D et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. Engineering https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007

17) Shrestha DB, Budhathoki P, Khadka S et al. Favipiravir versus other antiviral or standard of care for COVID-19 treatment: a rapid systematic review and meta-analysis. Virol J. 2020; 17: 141. doi: 10.1186/s12985-020-01412-z

18) Yao X, Ye F, Zhang M et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Clinical Infectious Diseases, 2020 Mar 9. pii: ciaa237

19) Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. 2020; 105949. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949

20) https://www.fda.gov/media/136537/download (accesat la 12.04.2020)

21) Tang W, Cao Z, Han M, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. BMJ. 2020;369:m1849. Published 2020 May 14. doi:10.1136/bmj.m1849

22) Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARSCoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. 2020;3(4):e208857. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.8857

23) Magagnoli J, Narendran S, Pereira F et al. Outcomes of Hydroxychloroquine Usage in US Veterans Hospitalized with COVID19, Med (2020), https://doi.org/10.1016/j.medj.2020.06.001

24) Arshada S, Kilgoreb P, Chaudhry ZS. Treatment with hydroxychloroquine, azithromycin, and combination in patients hospitalized with COVID-19. Int J Infec Dis, 2020, 97: 396-403

25) Catteau L, Dauby N, Montourcy M, et al. Low-dose hydroxychloroquine therapy and mortality in hospitalised patients with COVID-19: a nationwide observational study of 8075 participants. Int J Antimicrob Agents. 2020; 56: 106144

26) Chorin E, Dai M, Shulman E, et al. The QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection Treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin. medRxiv 2020

27) Choy KT, Wong AYL, Kaewpreedee P et al. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. Antiviral Res. 2020 Jun; 178: 104786.

28) Cao B, Wang Y, Wen D et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19 N Engl J Med. 2020 Mar 18. doi: 10.1056/NEJMoa2001282

29) Li Y, Xie Z, Lin W, et al. An exploratory randomized, controlled study on the efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol treating adult patients hospitalized with mild/moderate COVID-19 (ELACOI). medRxiv 2020 doi: 10.1101/2020.03.19.20038984

30) https://www.jnj.com/lack-of-evidence-to-support-darunavir-based-hiv-treatments-for-coronavirus

31) Wu C, Chen X, Cai Y et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med. 2020

32) The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. NEJM. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436

33) Mehta P, McAuley DF, Brown M et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. The Lancet, online March 13, 2020. https://doi.org/10.1016/ S0140-6736(20)30628-0

34) Xu X, M Han, Li T et al. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with tocilizumab. In press.

35) Somers EC, Eschenauer GA, Troost JP et al. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19, Clinical Infectious Diseases, ciaa954, https://doi.org/10.1093/cid/ciaa954

36) Rojas-Marte G, Khalid M, Mukhtar O et al. Outcomes in patients with severe COVID-19 disease treated with tocilizumab: a case-controlled study, QJM: An International Journal of Medicine, hcaa206, https://doi.org/10.1093/qjmed/hcaa206

37) Rossi B, Nguyen LS, Zimmermann P et al. Effect of Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe COVID-19 Pneumonia: A Case-Control Cohort Study. Pharmaceuticals (Basel). 2020;13: 317. doi: 10.3390/ph13100317

38) Rosas IO, Brau N, Waters M et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with COVID-19 Pneumonia. Accesat la https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.08.27.20183442v2.article-metrics

39) F Hoffman-La Roche Ltd. Roche's phase III EMPACTA study showed Actemra/RoActemra reduced the likelihood of needing mechanical ventilation in hospitalised patients with COVID-19 associated pneumonia. Published September 18, 2020. https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2020-09-18.htm

40) Navarro-Millán I, Sattui SE, Lakhanpal A et al. Use of Anakinra to Prevent Mechanical Ventilation in Severe COVID-19: A Case Series Arthritis Rheumatol. 2020;10.1002/art.41422

41) Huet T, Beaussier H, Voisin O et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. Lancet Rheumatol 2020; 2: e393-400

42) Chai KL, Valk SJ, Piechotta V et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. Cochrane Database Syst Rev. 2020; 10: CD013600. doi: 10.1002/14651858.CD013600.pub3

43) Salazar E, Kuchipudi SV, Christensen PA, et al. Relationship between Anti-Spike Protein Antibody Titers and SARS-CoV-2 In Vitro Virus Neutralization in Convalescent Plasma. bioRxiv **2020**

44) Joyner M, Wright RS, Fairweather D et al. Early safety indicators of COVID-19 convalescent plasma in 5,000 patients. J Clin Invest. 2020. https://doi.org/10.1172/JCI140200

45) Du Z, Zhu F, Guo F, Yang B, Wang T. Detection of antibodies against SARS-CoV-2 in patients with COVID-19 J Med Virol. 2020 Apr 3. doi: 10.1002/jmv.25820

46) Long, Q., Tang, X., Shi, Q. et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. Nat Med (2020)

47) https://doi.org/10.1038/s41591-020-0965-6Smeeth L, Cook C, Thomas S et al. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. Lancet 2006; 367: 1075-9

48) Schmidt M, Horvath-Puho E, Thomsen RW et al. Acute infections and venous thromboembolism. J Intern Med 2012; 271: 608-18

49) Rogers MA, Levine DA, Blumberg N et al. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. Circulation 2012; 125: 2092-9.

50) Cui S. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. J. Thromb. Haemost. 2020; 18: 1421-4

51) Hadid T, Kafri Z, Al-Katib A. Coagulation and anticoagulation in COVID-19. Blood Rev. 2020: 100761. doi: 10.1016/j.blre.2020.100761

52) Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, et. Al. Hypercoagulability of COVID-19 Patients in Intensive Care Unit. A Report of Thromboelastography Findings and Other Parameters of Hemostasis J Thromb Haemost. 2020;10.1111/jth.14850

53) Becker RC. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. J Thromb Thrombolysis. 2020; 50: 54-67. doi: 10.1007/s11239-020-02134-3

54) Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. J Thromb Haemost 2020; 18: 1743-6

55) Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. Thromb Res 2020; 191: 9-14

56) Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thromb Res. 2020; S0049-3848(20)30120-1

57) Piazza G, Campia U, Hurwitz S, et al. Registry of arterial and venous thromboembolic complications in patients with COVID-19. J Am Coll Cardiol 2020; 76: 2060-72

58) Becker RC. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. J Thromb Thrombolysis. 2020; 50: 54-67. doi: 10.1007/s11239-020-02134-3

59) Ho KS, Herrera Y, Pattupara A et al. Anticoagulation And Covid-19: A Meta-Analysis. Chest. 2020; 158: A2205. doi:10.1016/j.chest. 2020.08.1885

60) Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E et al. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. Br J Haematol. 2020; 189: 846-7. doi: 10.1111/bjh.16727

61) Kang Y, Chen T, Mui D et al. Cardiovascular manifestations and treatment considerations in COVID-19. Heart. 2020; 106: 1132-41. doi: 10.1136/heartjnl-2020-317056

62) Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2020; 75: 2950-73. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031

63) Atallah B, Mallah SI, AlMahmeed W. Anticoagulation in COVID-19. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2020; 6: 260-1. doi: 10.1093/ehjcvp/pvaa036

64) Testa S, Prandoni P, Paoletti O et al. Direct oral anticoagulant plasma levels' striking increase in severe COVID-19 respiratory syndrome patients treated with antiviral agents: The Cremona experience. J Thromb Haemost. 2020; 18: 1320-3. doi: 10.1111/jth.14871

65) Barbar S, Noventa F, Rossetto V et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. J Thromb Haemost. 2010; 8: 2450-7. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x

66) https:www.hematology.org/covid-19

67) Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. published: 25 March 25, 2020 10.1111/jth.14810

68) Song JC, Wang G, Zhang W et al.Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in COVID-19. Military Medical Research (2020) 7:19 https:doi.org/10.1186/s40779-020-00247-7

69) Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. 2020; 18: 844-847. doi: 10.1111/jth.14768

70) Pannucci CJ, Fleming KI, Holoyda K et al. Enoxaparin 40 mg per Day Is Inadequate for Venous Thromboembolism Prophylaxis After Thoracic Surgical Procedure. Ann Thorac Surg 2018; 106: 404-11

71) Goldhaber S.Z., Leizorovicz A., Kakkar A.J., et al.ADOPT Trial Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. N Engl J Med 2011; 365: 2167-77

72) Barnes GD, Burnett A, Allen A et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. J Thromb Thrombolysis. 2020; 50: 72-81. doi: 10.1007/s11239-020-02138-z

73) Ruan Q, Yang K, Wang W et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive Care Med, 2020, Mar 3. https:doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x

74) Conforti C, Giuffrida R, Zalaudek I, Di Meo N. Doxycycline, a widely used antibiotic in dermatology with a possible anti-inflammatory action against IL-6 in COVID-19 outbreak. Dermatologic Therapy, https:doi.org/10.1111/dth.13437

75) European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018. Stockholm: ECDC; 2019

76) Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Intensive Care Medicine. Accesat la https:www.esicm.org/ssc-covid19-guidelines/

77) https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esccouncil-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang

78) Patients taking ACE-i and ARBs who contract COVID-19 should continue treatment, unless otherwise advised by their physician. HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns re: using RAAS antagonists in COVID-19. https://www.hfsa.org/patients-taking-ace-i-and-arbs-who-contract-covid-19-should-continue-treatment-unlessotherwise-advised-by-their-physician/

79) Expertise pharmacovigilance AINS et COVID-19, Mai 2020

80) Kow CS, Hasan SS. Use of proton pump inhibitors and risk of adverse clinical outcomes from COVID-19: a meta-analysis. J Intern Med. 2020. doi: 10.1111/joim.13183

81) Ray A, Sharma S, Sadasivam B. The Potential Therapeutic Role of Proton Pump Inhibitors in COVID-19: Hypotheses Based on Existing Evidences. Drug Res (Stuttg). 2020; 70: 484-8