

ORDIN Nr. 533/2021 din 22 aprilie 2021  
privind modificarea anexei la Ordinul ministrului sănătății nr. 487/2020 pentru  
aprobarea protocolului de tratament al infecției cu virusul SARS-CoV-2  
EMITENT: MINISTERUL SĂNĂTĂȚII  
PUBLICAT ÎN: MONITORUL OFICIAL NR. 434 din 23 aprilie 2021

Văzând Referatul de aprobare al Direcției generale asistență medicală,  
medicină de urgență și programe de sănătate publică din cadrul Ministerului  
Sănătății nr. IM 96 din 22.04.2021,

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

ținând cont de dispozițiile art. 19 alin. (1) din Ordonanța de urgență a  
Guvernului nr. 20/2021 privind stabilirea unor măsuri în cadrul sistemului de  
asigurări sociale de sănătate în contextul evoluției situației epidemiologice  
determinate de răspândirea coronavirusului SARS-CoV-2, precum și pentru  
abrogarea unor prevederi din Ordonanța de urgență a Guvernului nr. 70/2020  
privind reglementarea unor măsuri, începând cu data de 15 mai 2020, în  
contextul situației epidemiologice determinate de răspândirea coronavirusului  
SARS-CoV-2, pentru prelungirea unor termene, pentru modificarea și  
completarea Legii nr. 227/2015 privind Codul fiscal, a Legii educației naționale  
nr. 1/2011, precum și a altor acte normative, pentru modificarea și completarea  
Legii nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății și pentru modificarea  
Legii farmaciei nr. 266/2008,

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

**ministrul sănătății** emite următorul ordin:

#### ART. I

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

#### ART. II

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

Ministrul sănătății,  
**Ioana Mihăilă**

București, 22 aprilie 2021.

Nr. 533.

ANEXĂ

(Anexa la Ordinul nr. 487/2020)

## **PROTOCOL**

### **de tratament al infecției cu virusul SARS-CoV-2**

Având în vedere acumularea de noi date clinice, precum și monitorizarea și îngrijirea în ambulatoriu a tot mai mulți pacienți, Comisia de boli infecțioase a Ministerului Sănătății propune un protocol de tratament revizuit. În elaborarea acestui protocol, comisia de specialitate a primit sprijinul direct al Comisiei pentru managementul clinic și epidemiologic al COVID-19.

Acest protocol de tratament al infecției cu virusul SARS-CoV-2 abordează cazul general al pacienților cu COVID-19, fără a detalia situații particulare. Pentru realizarea acestuia au fost analizate prevederile documentelor emise de Organizația Mondială a Sănătății și de Centrul European de Prevenire și Control al Bolilor, ale unor ghiduri terapeutice și alte materiale publicate de la realizarea versiunii anterioare.

Prin recomandările privind îngrijirea pacienților spitalizați cu infecție cu SARS-CoV-2, prezentul material reprezintă un suport pentru deciziile comisiilor medicamentului din cadrul unităților sanitare privind utilizarea "off-label" a unor medicamente potențial active.

În această ediție sunt actualizate și recomandări pentru îngrijirea la domiciliu a persoanelor infectate cu SARS-CoV-2 și se dorește a fi un suport pentru utilizarea "off-label" a antiviralelor în ambulatoriu, după evaluarea pacientului cu COVID-19.

#### **A. Recomandări pe scurt**

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

2. Îngrijirea pacienților cu forme ușoare de boală, în cazul celor fără factori de risc pentru evoluție severă, recurge la medicație simptomatică; simptomaticele pot fi utile și pentru pacienți cu forme mai severe de boală.

3. Antiviralele au o eficiență cu atât mai mare cu cât sunt administrate mai devreme în cursul bolii, de preferat începând din primele zile de evoluție; de aceea antiviralele se administrează în primul rând pacienților cu forme nonsevere de boală care au factori de risc pentru evoluția severă.

4. Dintre antivirale, remdesivir se recomandă în formele medii de boală la pacienți cu factori de risc pentru evoluție severă și în formele severe (cât mai rapid după instalarea necesarului de oxigen), pe criterii de disponibilitate, eficiență și riscuri.

5. Monitorizarea pacientului este extrem de importantă pentru a surprinde o evoluție a bolii din faza inițială, de multiplicare virală, către faza inflamatorie, ceea ce impune modificarea atitudinii terapeutice.

6. Tratamentul antiinflamator cu corticoizi (de preferat dexametazonă) este indicat la pacienții cu inflamație sistemică, care necesită administrare de oxigen.

7. Imunomodulatorii sunt rezervate doar cazurilor cu inflamație excesivă, rapid progresivă, necontrolată de corticoizi în doză antiinflamatorie, iar alegerea lor va depinde de eficiență, de efectele adverse posibile și de disponibilitatea lor la un moment dat.

8. Datele privind eficiența și riscurile plasmei de convalescent sunt contradictorii și nu permit formularea unor indicații certe.

9. Administrarea profilactică de anticoagulant este indicată tuturor pacienților spitalizați, cu excepția celor care primesc deja un tratament anticoagulant și care vor continua să primească doze terapeutice.

10. Infecția cu SARS-CoV-2 nu reprezintă o indicație suplimentară pentru administrarea de antiagregante (se menține administrarea pentru alte indicații).

11. Stabilirea riscului tromboembolic se poate face cu scoruri consacrate pentru alte afecțiuni la care se adaugă și factori de risc specifici legați de COVID-19.

12. Administrarea de doze terapeutice de anticoagulant se face pentru indicațiile standard, dar și pentru pacienți cu COVID-19 cu risc tromboembolic mare (agravarea suferinței respiratorii și/sau sindrom inflamator marcat) și risc hemoragic mic.

13. Antibioticele nu se utilizează în tratamentul COVID-19. Ele ar trebui prescrise foarte rar de la începutul tratamentului, deoarece coinfecțiile bacteriene simultane infecției SARS-CoV-2 sunt foarte rare; se administrează antibiotic doar dacă este demonstrată o infecție bacteriană concomitentă.

14. Inițierea tratamentului antibiotic pe parcursul îngrijirii pacientului cu COVID-19 se face dacă s-a produs o suprainfecție bacteriană.

15. Alegerea antibioticelor pentru situațiile rare de infecție bacteriană concomitentă sau supraadăugată trebuie să țină cont de eficiență, dar și de riscurile de dismicrobisme: infecții cu *C. difficile*, selectarea de tulpini bacteriene rezistente la antibiotice.

16. Pentru infecții asociate asistenței medicale de etiologie bacteriană care apar în timpul îngrijirii pacienților cu COVID-19 este important să fie decis tratamentul și în raport cu circulația bacteriană în respectivul spital.

17. Principalul suport pentru pacienții cu forme severe și critice de COVID-19 este corectarea hipoxemiei, la care este necesar să aibă acces rapid pacienții cu forme severe/critice.

18. Pentru pacienții monitorizați la domiciliu se aplică recomandările de mai sus: infecții asimptomatice nu primesc tratament, pacienții cu forme ușoare de boală primesc simptomatice și medicație cu efect antiviral dacă au factori de risc pentru evoluție severă, pacienții cu forme medii și severe care rămân la

domiciliu pot primi și profilaxie a trombozelor dacă au și alți factori de risc (în primul rând imobilizarea la pat).

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

20. Utilizarea de azitromicină (și alte antibiotice) și de corticoizi la domiciliu în COVID-19 reprezintă de cele mai multe ori un abuz, cu consecințe asupra pacientului, care poate dezvolta efecte colaterale ale administrării de antibiotice și poate avea o evoluție prelungită a bolii.

## **B. Categoriile de medicamente utilizabile în tratamentul pacienților COVID-19**

Prezentul protocol terapeutic include principii grupate în următoarele capitole:

B.1. Medicație cu acțiune antivirală

B.2. Medicație antiinflamatorie și imunomodulatoare

B.3. Managementul coagulopatiei

B.4. Antibiotice și alte medicații antiinfecțioase (cu excepția celor specifice COVID-19)

B.5. Suportul funcțiilor vitale

B.6. Simptomatice și alte măsuri terapeutice

B.7. Intervenții terapeutice controversate

B.1. Medicație cu acțiune antivirală (tabelul 1)

Evoluția infecției SARS-CoV-2 are o fază inițială dominată de replicarea virală, cu o durată variabilă, în medie 6 - 7 zile; în acest interval de timp pacientul trece printr-o perioadă presimptomatică și poate deveni simptomatic. Ulterior unii pacienți intră într-o fază dominată de inflamație sistemică, care în cazuri rare poate lua chiar aspectul unei hiperinflamații, în care utilitatea medicației cu efect antiviral este mult mai redusă/nulă.

De aceea, medicația antivirală ar trebui administrată cât mai precoce după stabilirea diagnosticului (de dorit, de la începutul perioadei simptomatice), în special pacienților cu factori de risc pentru evoluție nefavorabilă, în perioada în care pacientul este monitorizat în ambulatoriu, urmărindu-se limitarea riscului de agravare a bolii și reducerea duratei de evoluție a bolii, ceea ce la nivel populațional ar putea diminua numărul celor care necesită internare. Un argument clinic în favoarea acestei ipoteze este reprezentat de rezultatele mai multor studii, între care și RECOVERY, în care efectele benefice ale unui antiviral (remdesivir) sunt evidente doar dacă administrarea s-a făcut mai devreme în cursul evoluției bolii (în primele 10 zile de boală). Durata tratamentului antiviral este una orientativă, în raport cu evoluția pacientului, inclusiv apariția de efecte adverse severe.

Rezultatele studiilor efectuate sunt influențate atât de eficiența produselor testate, cât și de eterogenitatea loturilor de pacienți în privința momentului infecției SARS-CoV-2 în care au fost tratați.

Persoanele cu infecție asimptomatică cu SARS-CoV-2 nu primesc tratament deoarece nu s-a demonstrat că ar reduce durata excreției virusului și nici nu ar preveni evoluția către forme severe de boală.

Medicamentele cu acțiune antivirală potențial active împotriva SARS-CoV-2 sunt:

#### B.1.a. Remdesivir

Remdesivir este un antiviral potențial util pentru tratamentul COVID-19, care inhibă ARN polimeraza ARN dependentă, blocând prematur transcripția ARN. Are activitate in vitro împotriva coronavirusurilor, inclusiv împotriva SARS-CoV-2.

Datele obținute în studii clinice în tratamentul COVID-19 au fost contradictorii; includerea unor procente diferite de pacienți aflați în diferite faze evolutive ale COVID-19 poate fi una dintre explicațiile majore ale acestor diferențe. Un prim studiu randomizat, controlat, dublu orb (RCT), derulat în China, a fost întrerupt prematur din cauza lipsei de eficiență și a unei rate sporite de efecte adverse: 12% față de 5% placebo. Datele unui alt RCT, comunicate de Beigel JH și colaboratorii, au arătat o reducere a duratei medii a simptomatologiei de la 15 zile la 10 zile și a riscului de deces după 29 de zile de la 15,2% la 11,4% la pacienții tratați cu remdesivir. Datele studiului SOLIDARITY nu evidențiază o reducere semnificativă a letalității și a duratei de spitalizare, dar rezultatele au fost mai bune la pacienții la care s-a administrat mai devreme în cursul bolii, când aveau un necesar redus de oxigen.

Eficiența remdesivirului este ca a oricărei medicații antivirale, cu atât mai ridicată cu cât se administrează mai precoce după debutul simptomatologiei; este mai eficient la pacienți cu hipoxie cu necesar redus de oxigen suplimentar, față de cei care necesită un flux mare de oxigen, ventilație invazivă sau noninvazivă, ECMO.

Durata de administrare este de 5 zile și se poate prelungi la 10 zile pentru pacienți intubați, cu ECMO; Goldman JD și colaboratorii au arătat o eficiență similară pentru durata de tratament de 5 zile și, respectiv, de 10 zile. Evoluția clinică sau negativarea testelor PCR SARS-CoV-2 poate dicta modificarea acestor durate de tratament.

În prezent, remdesivir are o înregistrare provizorie pentru COVID-19 în Europa. Dozele recomandate sunt de 200 mg în prima zi (100 mg la 12 ore) și 100 mg în zilele următoare, în perfuzie endovenoasă, după diluare în ser fiziologic; durata administrării trebuie să fie de minimum 30 de minute. Nu se administrează în caz de afectare renală sau hepatică semnificativă (vezi RCP).

#### B.1.b. Anticorpi monoclonali neutralizanți pentru SARS-CoV-2

Anticorpii monoclonali neutralizanți au specificitate pentru proteina S a SARS-CoV-2; asemenea altor medicații antivirale, eficiența depinde de administrarea cât mai precoce după debutul bolii, nu mai târziu de primele 10 zile, când de multe ori replicarea virală a diminuat semnificativ și începe producerea de anticorpi specifici de către pacient. Întrucât în cazul pacienților

care evoluează spontan favorabil asumarea riscurilor legate de utilizarea lor nu se poate justifica, este necesar să fie identificați pacienții cu risc important de evoluție severă, aceștia fiind cei care ar putea avea un beneficiu din administrarea acestui tratament.

Se consideră în prezent că indicația de utilizare este pentru pacienții cu forme ușoare sau medii care au factori de risc semnificativi pentru evoluția severă a COVID-19, de preferat în primele 3 zile de la debutul simptomelor. FDA a acordat din noiembrie 2020 autorizare provizorie de urgență asocierilor bamlanivimab/etesevimab și casirivimab/imdevimab pentru utilizare la pacienți adulți și la copiii peste 12 ani, iar EMA are în curs de evaluare trei astfel de produse: casirivimab/imdevimab, regdanvimab, bamlanivimab/etesevimab.

Factorii de risc considerați relevanți de către FDA sunt:

- obezitate, cu indice de masă corporală peste 35;
- diabet zaharat;
- insuficiența renală cronică;
- imunodepresii semnificative;
- vârsta peste 65 de ani (sau peste 55 ani și patologie cronică respiratorie sau cardiacă);
- copiii de 12 - 17 ani cu patologii severe asociate.

Administrarea se face în perfuzie endovenosă unică, de minimum 60 de minute, după diluția în ser fiziologic a câte 1.200 mg de casirivimab și 1.200 mg de imdevimab, respectiv 700 mg de bamlanivimab și 1.400 mg de etesevimab.

Efectele adverse descrise inițial și incluse în autorizația de utilizare sunt reacțiile anafilactice posibile și reacțiile legate de infuzie (febră, frisoane, greață, cefalee, bronhospasm, hipotensiune, angioedem, exantem, prurit, mialgii, vertij). Administrarea tardivă nu este recomandată la pacienții cu forme severe de COVID-19.

Această alternativă terapeutică este superioară administrării de plasmă de convalescent în scopul blocării replicării virale, pentru că se poate cuantifica doza de anticorpi administrată și nu comportă unele dintre riscurile legate de administrarea plasmei.

#### B.1.c. Plasma de convalescent

Administrarea de plasmă de convalescent pleacă de la premisa că un pacient care nu are o imunodepresie va avea după infecția cu SARS-CoV-2 un nivel suficient de anticorpi protectivi pentru a putea fi folosiți în scopul limitării replicării virale la un pacient cu COVID-19. Totuși, momentul optim al recoltării rămâne incert, 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.

Pentru a putea avea efect favorabil antiviral, plasma de convalescent ar trebui folosită la pacienții cu forme ușoare și cu risc de evoluție severă a COVID-19:

- cât mai precoce (în primele 72 de ore de la debutul bolii);
- în cantitate de 200 - 400 ml;

- cu o concentrație de anticorpi suficientă (FDA recomandă un titru de anticorpi neutralizanți de minimum 1/160);
- după testarea donatorului pentru îndeplinirea criteriilor de donare de sânge: absența infecțiilor transmisibile prin sânge și absența anticorpilor anti-HLA care cresc riscul de TRALI (transfusion related acute lung injury).

Un RCT arată că, la pacienți vârstnici la care s-a administrat în primele 72 de ore de la debutul bolii, plasma de convalescent a redus semnificativ riscul progresiei către forme severe de boală, proporțional cu titrul de anticorpi din unitatea de plasmă administrată. Analiza datelor acumulate arată că nu poate fi susținută nici eficiența și nici siguranța administrării plasmei de convalescent COVID-19 în scop terapeutic; există rezultate contradictorii privind eficiența, precum și informații privind decese corelabile cu administrarea de plasmă.

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

Plasma de convalescent reprezintă o alternativă terapeutică pentru pacienții cu forme ușoare și risc de evoluție severă, în absența anticorpilor monoclonali neutralizanți, dacă pacientul își exprimă acordul informat; totuși, riscurile asociate cu administrarea sa îi pot contrabalansa beneficiile.

#### B.1.d. Favipiravir

Favipiravir este un inhibitor al ARN-polimerazei care s-a utilizat pentru gripă și infecția cu virusul Ebola. Din cauza efectelor teratogene, utilizarea sa a fost autorizată doar pentru situații speciale cum ar fi epidemii cu virusuri gripale noi.

Există date care susțin un potențial beneficiu în cazul administrării la formele ușoare - medii de boală. O metaanaliză a studiilor publicate până în 20 august 2020 arată reducerea semnificativă a simptomatologiei și a modificărilor radiologice la pacienții tratați cu favipiravir, fără a diminua necesarul de terapie intensivă sau rata deceselor. Într-un studiu randomizat, derulat în India, care a inclus 150 de pacienți cu forme ușoare sau medii de COVID-19, favipiravir a determinat remisia semnificativ mai rapidă a simptomatologiei. Un studiu derulat în Japonia a demonstrat că favipiravir s-a asociat cu o remisie mai rapidă a febrei la pacienții tratați din prima zi de la diagnosticare, față de cei la care tratamentul s-a inițiat din ziua a 6-a de boală.

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 10 - 14 zile, administrat oral; au fost propuse și doze mai mari în tratamentul COVID-19 (vezi tabelul 1). Nu este indicat la copii și a fost folosit în China la paciente din grupe de vârstă fertilă doar dacă aveau testul de sarcină negativ și întotdeauna asociat cu medicație contraceptivă pe durata tratamentului și minimum 7 zile după oprirea acestuia;

bărbaților li s-a recomandat de asemenea utilizarea de metode contraceptive pentru cel puțin o săptămână după încheierea tratamentului cu favipiravir.

Favipiravir rămâne o alternativă terapeutică pentru formele ușoare sau medii de COVID-19, în situația în care toate condițiile menționate pentru administrarea în siguranță sunt îndeplinite.

B.1.e. Alte antivirale de administrare orală, cu activitate insuficient demonstrată/nedemonstrată sunt:

- umifenovir: având în vedere rata redusă de efecte adverse legate de administrarea sa, umifenovirul a fost considerat o alternativă utilizabilă pentru formele ușoare sau medii de boală, fără dovezi semnificative ale eficienței sale;
- hidroxiclorochina: datele existente arată ineficiența sa în formele severe și critice de boală, precum și în profilaxia pre/postexpunere. Hidroxiclorochina a fost utilizată pe scară largă și în tratamente de durată în reumatologie, fără a genera efecte adverse în proporții semnificative. Utilizarea sa este încă acceptată în unele state, de exemplu, Italia, cu acordul informat al pacienților, pentru a încerca reducerea riscului de internare a pacienților cu forme ușoare - medii. Asocierea cu azitromicina crește riscul de efecte adverse, prin alungirea semnificativă a QT la peste 10% dintre pacienții care au primit această asociere;
- ivermectina: deși a fost discutat un efect antiviral al ivermectinei, date publicate până în prezent nu susțin recomandarea utilizării sale, așa cum este prevăzut în ghidul NIH.

În concluzie, tratamentul antiviral ar trebui început cât mai rapid după debutul simptomatologiei. Indicația de elecție este la pacienți cu risc de progresie către forme severe/critice de boală, iar alegerea antiviralelor va depinde de efectele adverse posibile, de afecțiunile preexistente, precum și de disponibilitatea unuia sau altuia dintre antivirale la un moment dat.

Tabelul 1 - Medicație cu efect antiviral propusă pentru tratamentul COVID-19

Medicament	Doze	Durată standard	Reacții adverse frecvente
Remdesivir	200 mg/zi în ziua 1, apoi 100 mg/zi Copii sub 40 kg: 5 mg/kgc/zi în ziua 1, apoi 2,5 mg/kgc/zi	5 zile (10 zile la pacient IOT sau cu ECMO)	Citoliză hepatică Flebite Constipație, greață Afectare renală
Plasmă de convalescent	200 - 400 ml	o singură administrare	Disfuncție respiratorie acută (TRALI) Supraîncărcare posttransfuzională Reacții alergice
Favipiravir	1.600 mg la 12 ore în prima zi, apoi 600 mg la 12 ore	10 - 14 zile	Teratogen#) Hiperuricemie (5%)##) Diaree (4,8%)##)



	1.800 mg la 12 ore		
	în prima zi, apoi		
	800 mg la 12 ore*)		

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

#) Se folosește doar împreună cu mijloace de contracepție la pacientele de vârstă fertilă și la pacienții cu capacitate de procreare.

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

## B.2. Medicație antiinflamatorie și imunomodulatoare (tabelul 2)

Faza inițială infecțioasă este urmată la unii pacienți de o a doua etapă, dominată de răspunsul inflamator-imun.

În plan clinic aceasta este asociată cu recrudescența/agravarea simptomatologiei, afectare pulmonară evidentă, iar o parte dintre pacienți ajung la evoluție nefavorabilă prin răspuns inflamator excesiv, de multe ori fiind adulți fără afecțiuni anterioare semnificative. În același timp, un alt subset de pacienți poate avea un deficit de imunitate care împiedică realizarea controlului infecției SARS-CoV-2 și predispune la suprainfecții.

Este importantă monitorizarea biologică cât mai amplă pentru a surprinde momentul accentuării reacției inflamatorii și eventual al eliberării excesive de citokine cu ajutorul: proteinei C reactive în creștere, hemogramei (limfopenie, trombocitopenie), feritinei crescute, IL-6 în creștere, creșterii nivelului de fibrinogen și de D-dimeri, creșterii LDH.

Prin administrarea de medicație antiinflamatorie și, respectiv, imunomodulatoare se încearcă reducerea riscului de evoluție nefavorabilă, inclusiv decesul la aceste categorii de pacienți. Efectele benefice pot fi contrabalansate de o imunodepresie prea intensă, cu întârzierea eradicării infecției SARS-CoV-2 și posibile reactivări de infecții cronice: tuberculoză, pneumocistoză, hepatite virale cronice.

Principalele încercări terapeutice în acest scop s-au bazat pe corticoizi sistemici și imunosupresoare/modulatoare.

### B.2.a. Corticoizi sistemici

Corticoizii reprezintă un tratament important în controlul fazei inflamatorii a evoluției COVID-19 și pot reprezenta o alternativă de discutat în cazul sindromului de secreție excesivă de citokine.

#### 1. Utilizarea de corticoizi sistemici în doză antiinflamatorie

Un argument important în favoarea utilizării corticoizilor au fost datele studiului RECOVERY (RCT): cei 2.104 pacienți care au primit 6 mg de dexametazonă zilnic (până la externare sau maximum 10 zile) au avut o rată a letalității semnificativ mai redusă: 22,9% față de 25,7% la ceilalți 4.321 de pacienți. Beneficiul s-a regăsit pentru diverse categorii de pacienți hipoxici, dar nu și pentru cei care nu necesitau oxigen suplimentar. Aceasta a determinat

recomandarea utilizării de dexametazonă 6 mg/zi, iv sau oral, timp de 10 zile la pacienții cu pneumonie COVID-19 care necesită oxigenoterapie.

În cazul în care dexametazona nu este disponibilă sau nu se poate utiliza la un pacient, se poate folosi metilprednisolon.

Durata administrării și reducerea dozelor se decid în funcție de evoluția pacientului și de produsul administrat.

Corticoizii nu sunt indicați la pacienții care mențin o funcție respiratorie satisfăcătoare fără aport suplimentar de oxigen, la care beneficiul nu este evident, dar efectele adverse sunt la fel de frecvente ca și la alte grupe de pacienți.

## 2. Utilizarea de doze mari (imunosupresoare) de corticosteroizi

Studiul DEXA-ARDS, un RCT care a inclus 277 pacienți și s-a derulat în Spania în perioada 2013 - 2018, a arătat că dexametazona administrată pacienților cu ARDS timp de 10 zile (20 mg/zi în primele 5 zile, apoi 10 mg/zi) permite reducerea letalității și a duratei ventilației mecanice. Urmând același protocol de tratament cu dexametazonă, studiul CoDEX, efectuat la 299 de pacienți cu forme critice de COVID-19, a evidențiat o ameliorare clinică mai rapidă exprimată în detubarea mai rapidă la pacienții care au primit doze de dexametazonă de 20 mg/zi în primele 5 zile și 10 mg/zi în următoarele 5 zile.

De aceea, la pacienții cu detresă respiratorie acută, mai ales în cazul unei creșteri bruște și importante a parametrilor biologici ce indică un exces de inflamație, se pot lua în considerare doze zilnice de corticoid cu efect imunosupresor.

## 3. Alte indicații ale corticoterapiei sistemice

La pacienți cu COVID-19 este justificat să se administreze corticoizi și în alte câteva situații:

- în caz de șoc septic neresponsiv la amine vasopresoare (HHC, de regulă 50 mg la 6 ore);
- la pacienții care au o altă indicație de utilizare a acestora, cum ar fi criza de astm bronșic, BPCO acutizat sau insuficiența suprarenaliană.

### B.2.b. Imunomodulatoare

#### 1. Tocilizumab

Acest antagonist de receptor de IL-6 a fost folosit la un subgrup de pacienți cu forme severe de COVID-19 la care există o activare excesivă a inflamației ("furtună de citokine"). Anterior, tocilizumab a mai fost utilizat în tratamentul sindromului de eliberare de citokine.

Doza utilizată este de 8 mg/kgc (maximum 800 mg per administrare); se poate relua dacă răspunsul terapeutic lipsește. Au fost utilizate și doze mai mici, de 400 mg per doză la adult. Datele care sunt în favoarea utilizării tocilizumabului provin din:

- studii caz-control;
- RCT;
- Studiul COVACTA a inclus 438 de pacienți și a furnizat rezultate contradictorii: pacienții cu forme severe sau critice de boală tratați cu tocilizumab nu au avut o rată a deceselor semnificativ mai redusă, dar au avut o durată semnificativ mai redusă a internării în terapie intensivă (9,8 zile versus 15,5 zile) și a spitalizării totale (20 de zile versus 28 de zile).
- Studiul EMPACTA a inclus 389 de pacienți și a arătat o proporție semnificativ mai redusă de pacienți care au necesitat IOT sau au decedat în rândul celor care au primit tocilizumab.
- Studiul REMAP-CAP a inclus pacienți în prima zi de internare în terapie intensivă; 353 de pacienți care au primit tocilizumab, 45 de pacienți care au primit sarilumab și 402 în grupul de control. Rata de decese și durata suportului funcțiilor vitale au fost semnificativ mai reduse la cei tratați cu tocilizumab sau cu sarilumab.
- Studiul RECOVERY a evaluat 4.116 de pacienți privind eficiența tocilizumabului, cu forme severe sau critice de boală, și a arătat o rată de decese semnificativ statistic mai redusă la cei care au primit tocilizumab.

## 2. Anakinra

Anakinra este un antagonist de receptori de IL-1, înregistrat în prezent în tratamentul poliartritei reumatoide și al bolii Still.

Se administrează subcutanat, 100 mg/zi, dar în forme severe de boli inflamatorii se poate ajunge la 400 mg/zi. În cazul COVID-19 s-a recurs la utilizarea subcutanată sau intravenoasă de 200 - 400 mg/zi, doze în scădere, timp de 7 - 10 zile.

Datele observaționale publicate referitor la tratamentul în COVID-19 sunt în general favorabile:

- Navarro-Millan I. și colaboratorii au evaluat 11 pacienți cu sindrom inflamator important și afectare respiratorie severă, care au primit anakinra, într-un spital din New York; cei 7 la care tratamentul s-a inițiat în primele 36 de ore de la instalarea insuficienței respiratorii nu au necesitat ventilație mecanică.

- Balkhair A. și colaboratorii au evaluat 45 de pacienți cu disfuncție respiratorie cu necesar mare de oxigen care au primit anakinra subcutanat, în comparație cu 24 de pacienți cu suferință respiratorie similară, care nu au primit anakinra, într-un spital din Oman. Pacienții care au primit anakinra au ajuns la ventilație mecanică într-un procent semnificativ mai redus, 31% față de 75%.

- Într-un lot de 21 de pacienți cu forme critice de COVID-19 îngrijiți în Olanda, anakinra a determinat o regresie mult mai rapidă a modificărilor corelabile cu statusul hiperinflamator, fără un efect semnificativ asupra letalității.

În cazul administrării la pacienți care nu au o afectare pulmonară importantă și nici inflamație severă, eficiența anakinra nu a fost dovedită; într-un RCT

derulat în Franța la pacienți cu pneumonie și hipoxemie ușoară (inadecvat etichetați forme ușoare sau medii de boală), nu a fost constatată nicio diferență în termeni de rată de decese sau acces în terapie intensivă între cei care au primit anakinra și pacienții cu tratament standard.

Aceste date sugerează utilizarea anakinra dacă pacientul are pneumonie și inflamație în creștere, mai ales dacă administrarea de corticoid nu a reușit controlul bolii.

### 3. Baricitinib

Baricitinib este un inhibitor de Janus kinază 1 și 2, indicat în prezent în tratamentul poliartritei reumatoide și al dermatitei atopice care necesită tratament sistemic, fiind utilizat într-o doză standard de 4 mg/zi.

Un RCT care a inclus 1.033 de pacienți cu forme severe de COVID-19 a arătat o ameliorare clinică semnificativ mai rapidă și mai amplă la cei care au primit baricitinib 4 mg/zi și remdesivir, față de pacienții care au primit doar remdesivir. În urma publicării rezultatelor acestui studiu, FDA a decis emiterea unei autorizări provizorii pentru baricitinib asociat cu remdesivir.

Ghidul NIH recomandă baricitinib deocamdată doar ca alternativă de rezervă pentru corticosteroizi, în cazurile în care aceștia nu se pot administra. Riscul tromboembolic legat de baricitinib ar trebui să fie și el luat în calcul în evaluarea oportunității administrării sale la pacienți cu COVID-19.

### 4. Alte imunomodulatoare

Nu au fost publicate rezultate suficiente pentru siltuximab (o serie de 30 de cazuri tratate în Italia, cu evoluție mai bună față de pacienții cu tratament standard), sarilumab (studiu întrerupt prematur din cauza lipsei de eficiență), rituximab.

În concluzie, tratamentul antiinflamator este indicat pacienților care se află în a doua fază a bolii, cea dominată de răspunsul inflamator, și ar trebui inițiat cât mai rapid după debutul fazei inflamatorii, pe criterii de beneficiu/risc în funcție de nivelul inflamației, manifestările clinice induse și de efecte adverse posibile. Tratamentul imunomodulator este recomandat unor subseturi de pacienți cu răspunsuri particulare la agresiunea infecțioasă, dar indicațiile nu sunt încă bine definite. O abordare terapeutică rațională ar include două etape: a) corticoizi în doză antiinflamatorie; și b) în cazul ineficienței corticoizilor și al creșterii bruște a inflamației, imunosupresoare/modulatoare.

Tabelul 2 - Medicație antiinflamatorie și imunomodulatoare propusă în tratamentul COVID-19

Medicament	Doze	Durată standard	Reacții adverse frecvente
Dexametazonă (alternativ -	Antiinflamator: 6 - 8 mg iv/zi	10 zile	Iritație mucoasă digestivă

metilprednisolon)	Imunosupresie:		Dezechilibrare
	16 mg/zi (24 mg/		diabet
	zi la persoane		
	cu obezitate)		
Tocilizumab	8 mg/kg (maximum	1 - 2	Reactivări ale unor
	800 mg per	administrări,	infecții:
	administrare)	de preferat	tuberculoză,
		la 8 - 12 ore	hepatită cronică cu
		interval	VHB, infecții
		între ele	herpetice
			Afectare hepatică
			până la insuficiență
			hepatică
			Perforație
			intestinală
			Hipercolesterolemie
Anakinra	200 - 400 mg/zi	7 - 10 zile	Afectare hepatică
	inițial, apoi		
	100 mg/zi		
În curs de	Baricitinib (doar în asociere cu remdesivir),		
evaluare cu	siltuximab		
rezultate			
preliminare			
favorabile			

### B.3. Managementul coagulopatiei

#### Tromboembolismul venos (TEV)

Tromboembolismul venos (TEV), incluzând tromboza venoasă profundă (TVP) și embolia pulmonară (EP), reprezintă o complicație comună în bolile infecțioase acute, aceste afecțiuni crescând riscul de TEV de 2 - 32 ori.

Există numeroase argumente care demonstrează prezența unui status de hipercoagulabilitate crescută suplimentar la pacienții cu COVID-19 comparativ cu alte infecții virale acute, ceea ce transformă afecțiunea într-una diferită față de alte infecții severe, inclusiv în privința recomandărilor de tratament anticoagulant. Pe lângă hipercoagulabilitatea legată de sindromul inflamator sistemic, există mecanisme specifice determinate de infecția cu SARS-CoV-2 ce produc disfuncție endotelială/endotelită, creșterea nivelului de factor VIII și factor von Willebrand, activare plachetară, sindrom ce este desemnat prin sintagma coagulopatie asociată COVID-19. Leziunea endotelială mediată de complement are un rol important, studii in vitro demonstrând că proteina spike a SARS-CoV-2 activează calea alternă a complementului. Nivelurile de complement au fost mai mari la persoanele cu forme severe de boală comparativ cu cei cu forme medii și la persoanele care au necesitat ventilație mecanică în comparație cu cei la care nu a fost necesară. Riscul de tromboză crește în cazul asocierii de factori adiționali de risc: sarcina, imobilizarea prelungită, deshidratarea, vârsta, consumul de anticoncepționale, obezitatea, bolile asociate,

chimioterapie, intervenții chirurgicale, terapia cu steroizi, cateterizarea vaselor mari.

Incidența tulburărilor de coagulare la pacienții cu COVID-19 a fost raportată în procente diferite în studiile publicate până acum, dar este recunoscută în mod unanim ca fiind mult crescută față de cea documentată în cohortele de pacienți cu alte afecțiuni medicale. Riscul de TEV este prezent la toți pacienții cu COVID-19 spitalizați și crește semnificativ pentru cei cu forme critice (internați în terapie intensivă), incidența evenimentelor tromboembolice venoase și arteriale variind între 25% și peste 70% în funcție de metodologia de screening și de criteriile de diagnostic. Un studiu retrospectiv care a inclus 1.240 de pacienți care nu au necesitat terapie intensivă a documentat TEP utilizând angio-CT pulmonar în 103 cazuri (8,3%); analiza multivariată a arătat că factorii de risc pentru TEP au inclus sexul masculin, proteina C-reactivă crescută și durata mare de timp între debutul simptomelor și spitalizare.

Anticoagularea în doze de profilaxie este asociată cu reducerea riscului de TEP, dar nu cu înlăturarea completă a acestuia. Într-un studiu care a inclus peste 3.000 de pacienți spitalizați, dintre care majoritatea au primit anticoagulare în doze profilactice, factorii de risc pentru TEV la analiza multivariată au fost: vârsta mai mare, sexul masculin, etnia hispanică, boala coronariană, infarctul miocardic anterior și nivelul crescut de D-dimeri ( $> 500$  ng/ml) la prezentare; TEV a fost asociat cu o rată crescută a mortalității.

La pacienții 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 pacienți internați în terapie intensivă în martie - aprilie 2020 o incidență crescută a complicațiilor trombotice, de 31%, în toate grupele de vârstă, indicând necesitatea anticoagulării terapeutice. Un studiu mai recent care a inclus 829 de pacienți cu COVID-19 ce au necesitat admisie în terapie intensivă a raportat TEV la 13,6%, TEP în 6,2% și TVP în 9,4%.

Incidența TEV este mai mică conform datelor mai noi comparativ cu ceea ce s-a raportat anterior. Nu se cunoaște motivul incidenței mai scăzute a TEV în etapele ulterioare ale pandemiei; ar putea fi explicată atât prin eficacitatea superioară a terapiilor folosite, inclusiv utilizarea anticoagulării pe scară largă, cât și prin evaluarea redusă pentru TEV datorită unui volum mare de pacienți.

Datele de incidență pentru TEV sunt limitate pentru pacienții cu COVID-19 care nu au fost internați la spital, fiind tratați la domiciliu, dar cu certitudine aceste evenimente există și la acest grup. Datele dintr-un registru important arată că la pacienții cu infecție SARS-CoV-2 care nu necesită spitalizare incidența complicațiilor tromboembolice este rară. Cu toate acestea, într-un studiu care a evaluat 72 de pacienți tratați ambulatoriu cu pneumonie COVID-19, pentru care s-au prezentat la unitatea de urgențe, examenul angio-CT pulmonar a identificat tromboembolismul pulmonar în 13 cazuri (18%).

## Tromboembolismul arterial

Complicațiile tromboembolice arteriale sunt mai rare, dar de obicei mai dramatice ca manifestare clinică, dintre acestea cel mai grav fiind accidentul vascular cerebral ischemic prin ocluzia unor ramuri arteriale mari, având ca substrat procesul generalizat de endotelită. Fenomenul atrage atenția asupra unor posibile consecințe ulterioare, generatoare de complicații pe termen lung (stenoze, aneurisme și pseudoanevrisme).

Cel mai mare studiu asupra trombozei arteriale, care a inclus 3.334 de pacienți cu COVID-19 (829 spitalizați în ATI și 2.505 în secții non-ATI), a raportat o incidență a accidentului vascular cerebral de 1,6% și a infarctului miocardic de 8,9%. Factorii de risc pentru tromboza arterială au inclus: vârsta, sexul masculin, etnia hispanică, istoricul bolilor coronariene și un nivel al D-dimerilor > 230 ng/ml la prezentare. Evenimente trombotice arteriale au fost asociate cu creșterea mortalității, HR 1,99; IC 95% 1,65 - 2,40.

O altă manifestare posibilă a tromboembolismului arterial o constituie ischemia acută periferică ce apare cu o incidență de 3 până la 15% la pacienții cu COVID-19 spitalizați în ATI.

## Sângerările

Deși cu mult mai puțin frecvente decât evenimentele trombotice, evenimentele hemoragice sunt și ele prezente în contextul tulburărilor de coagulare induse de COVID-19, mai ales în situațiile în care pacienții sunt sub tratament anticoagulant. Trebuie să acordăm atenție trombocitopeniei induse de heparină (HIT), dar și trombocitopeniei asociate trombozei induse de infecția SARS-CoV-2 printr-un mecanism similar celui din HIT cu activarea factorului 4 plachetar. Într-o serie de pacienți cu suspiciune de trombocitopenie indusă de heparină (HIT), 3 din 5 care au fost tratați cu un inhibitor direct de trombină directă administrat parenteral au avut evenimente majore hemoragice.

Ulterior această complicație a fost descrisă la persoanele vaccinate cu preparatul Oxford - Astra Zeneca.

În concluzie, tratamentul anticoagulant face parte din terapiile salvatoare de viață în COVID-19, o metaanaliză a 3 studii care au inclus 5.279 de pacienți a demonstrat că folosirea acestuia determină o reducere a mortalității cu 15% (IC 0,41 - 0,99,  $p < 0,05$ ).

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

**B.3.a. Recomandări generale privind anomaliile de coagulare și terapia anticoagulantă**

Pacienții cu COVID-19 asimptomatici nu necesită anticoagulare de rutină. Fac excepție pacienții anticoagulați cronic (la care se va continua terapia curentă, urmărind ca aceasta să fie administrată în dozele optime și

monitorizându-i eficiența acolo unde este necesar) și pacienții cu risc tromboembolic înalt generat de alte condiții medicale (vezi mai jos, scorul PADUA, tabelul 3).

În prezent nu există date pentru a susține folosirea de rutină a antiagregantelor plachetare la pacienții cu COVID-19 pentru profilaxia evenimentelor tromboembolice. Fac excepție pacienții care primesc tratament antiagregant cronic în mono- sau dublă terapie, pentru condiții medicale preexistente, la care se va continua terapia curentă, și pacienții cu risc tromboembolic înalt generat de alte condiții medicale, dar la care nu este indicat sau nu se poate administra tratament anticoagulant.

La majoritatea pacienților cu COVID-19 cu forme ușoare, care nu necesită spitalizare, nu este necesar tratament anticoagulant decât la indicația medicului care prescrie și monitorizează tratamentul. Fac excepție pacienții anticoagulați cronic (la care se va continua terapia curentă, urmărind ca aceasta să fie administrată în dozele optime și monitorizându-i eficiența acolo unde este necesar) și pacienții cu risc tromboembolic înalt generat de alte condiții medicale (vezi mai jos, scorul PADUA, tabelul 3). Dacă trombopofilaxia este considerată necesară la această categorie de pacienți cu COVID-19 tratați ambulatoriu, se poate folosi o schemă terapeutică simplă, cum ar fi rivaroxaban 10 mg pe zi, timp de 31 până la 39 de zile, apixaban 5 mg sau 10 mg, enoxaparinum sau nadroparină în doză profilactică în funcție de greutatea corporală; durata tratamentului anticoagulant este variabilă în funcție de riscurile tromboembolice și modificările probelor de coagulare.

Toți pacienții cu COVID-19 simptomatici internați au indicație de anticoagulare de rutină. Regimul terapeutic recomandat în mod uzual este cel profilactic, dar poate fi necesar și cel curativ, această alegere urmând să fie făcută de către medicul curant, în mod individual, în funcție de clasa de risc tromboembolic, suspiciunea clinică și paraclinică a prezenței unui eveniment tromboembolic și luând în considerare severitatea afecțiunii, particularitățile individuale și riscul hemoragic.

Pentru calcularea riscului tromboembolic pot fi folosite scorurile consacrate pentru pacienții internați cu alte afecțiuni medicale. Dintre acestea, se recomandă utilizarea de rutină a scorului PADUA (tabelul 3) pentru toți pacienții spitalizați, dar în evaluarea individuală trebuie să fie luați în considerare și factorii de risc specifici pentru pacienții cu COVID-19: simptome de insuficiență respiratorie (frecvența respiratorie > 24 respirații/minut, SaO<sub>2</sub> < 90%), valori crescute ale PCR și fibrinogen, valori în creștere ale D-dimerilor (pornind de la valori de peste două ori mai mari decât limita superioară a normalului) - prezența acestora încadrând pacienții în clasa de risc mare.

Au indicație de anticoagulare curativă pacienții la care există o suspiciune ridicată de eveniment tromboembolic, chiar dacă nu poate fi evidențiat, și care au risc hemoragic mic.



Pentru pacienții internați în terapie intensivă este de preferat alegerea heparinei nefracționate (HNF) cu un APTT țintă de 60 - 85 secunde sau ca alternativă enoxaparina 1 mg/kgc x 2/zi. Pentru ceilalți pacienți spitalizați în alte secții 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 țintă de 60 - 85 secunde.

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

Pacienții cu indicație de anticoagulare orală cronică necesită evaluarea interacțiunilor medicamentoase, în prezența acestora fiind recomandată trecerea la anticoagulant injectabil (HNF sau HGMM) în doză terapeutică. La pacienții 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. și colaboratorii; risc crescut pentru TEV la scor  $\geq 4$

Caracteristici clinice	Scor
Cancer activ*)	3
Istoric de embolie pulmonară/tromboză venoasă profundă	3
Mobilitate redusă**)	3
Trombofilie diagnosticată***)	3
Traumatisme/intervenții chirurgicale recente ( $\leq 1$ lună)	2
Vârsta $> 70$ ani	1
Insuficiență cardiacă/respiratorie	1
Infarct miocardic/accident vascular cerebral ischemic	1
Infecție acută și/sau boli reumatologice	1
Obezitate (IMC $\geq 30$ )	1
Tratament hormonal	1
Risc crescut pentru TEV	scor $\geq 4$

\*) Pacienți cu metastaze și/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 puțin 3 zile.

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

### B.3.b. Recomandări specifice privind anomaliile de coagulare și terapia anticoagulantă

#### 1. Teste de coagulare la internare

- D-dimeri, timpul de protrombina, numărul de trombocite

Acești parametri sunt folosiți pentru stratificarea pe grupe de risc a pacienților cu COVID-19. Medicul clinician trebuie să știe că există mai multe instrumente de determinare a D-dimerilor și implicit există mare diversitate în ceea ce înseamnă intervalul de referință, respectiv unitățile de măsură pentru nivelul D-dimerilor. De aceea, nivelul D-dimerilor care indică un prognostic negativ nu este unanim agreat, în funcție de studiu, instrumentul utilizat, unitățile de măsură. În general, o creștere de 3 - 4 ori a D-dimerilor față de valoarea normală reprezintă un prognostic negativ, conform ghidului ISTH.

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

O parte din pacienți pot avea APTT prelungit din cauza prezenței anticoagulantului lupic, frecvent întâlnit în infecțiile virale. APTT prelungit nu reduce riscul de tromboză.

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

#### 2. 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, creșterea D-dimerilor, scăderea fibrinogenului și a trombocitelor indică evoluție spre coagulare intravasculară diseminată (CID).

Pentru diagnosticul de CID se recomandă scorul ISTH (International Society of Thrombosis and Haemostasis) - tabelul 4.

Evoluția spre CID reprezintă un factor de prognostic negativ. Conform studiului lui Tang N. și colaboratorii, 71,4% dintre pacienții care au decedat au dezvoltat CID în timpul internării și numai 0,6% dintre supraviețuitori au avut această complicație. De asemenea, autorii au observat un prognostic negativ la pacienții care au prezentat creșterea semnificativă a nivelului de D-dimeri,

prelungirea TP și scăderea fibrinogenului în ziua a 10-a, respectiv în ziua a 14-a.

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

Tabelul 4 - Diagnosticul CID, conform ISTH

Parametrii de monitorizat	Scor
Nr. trombocite	
> 100 x 10 <sup>9</sup> /L	0
50 - 100 x 10 <sup>9</sup> /L	1
< 50 x 10 <sup>9</sup> /L	2
D-dimer:	
- normal	0
- creștere moderată (1 - 10 ori limita superioară a normalului)	2
- creștere importantă (> 10 ori limita superioară a normalului)	3
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

### 3. Anticoagularea profilactică la pacienții simptomatici internați cu COVID-19

Societatea Americană de Hematologie și Societatea Internațională de Hemostază și Tromboză recomandă anticoagulare cu doze profilactice de HGMM la toți pacienții spitalizați pentru COVID-19, dacă nu există contraindicații majore (sângerare activă). Prolungirea TP/INR sau APTT nu este contraindicație pentru anticoagulare, dar aceasta se va opri dacă numărul de trombocite scade sub 25 x 10<sup>9</sup>/L (25.000/mm<sup>3</sup>) și/sau fibrinogenul scade sub 0,5 g/L.

Doza echivalentă de administrare subcutanată a HGMM pentru trombotprofilaxia pacienților cu risc mic sau intermediar, la decizia medicului curant, este:

- enoxaparin, pentru pacienții cu clearance creatinine (ClCr) > 30 mL/min, o singură doză de 40 mg/zi; pentru ClCr 15 - 30 mL/min, o singură doză de 30 mg/zi;
- dalteparin, o doză de 5.000 unități/zi;

- nadroparin, pentru pacienții cu  $G \leq 70$  kg, o singură doză de 3.800 - 4.000 unități antifactor Xa/zi; pentru pacienții cu  $G > 70$  kg, o singură doză de 5.700 unități/zi;

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

Se recomandă adaptarea dozelor de HGMM în funcție de anumite situații clinice particulare (boli asociate precum boala renală, obezitatea). Pentru pacienții cu ClCr sub 15 mL/min sau în program de dializă se recomandă HNF. La pacienții cu obezitate importantă sau în alte circumstanțe clinice și biologice particulare (la decizia medicului curant) doza de HGMM poate fi crescută - enoxaparină 40 mg s.c. de două ori pe zi.

Dacă sub terapia anticoagulantă în doze profilactice pacientul prezintă agravarea tabloului biologic (creștere semnificativă a nivelului de D-dimeri, tendință de trombocitopenie) se ridică suspiciunea de TVP, EP sau CID. În această situație, decizia de anticoagulare în doze terapeutice sau schimbarea pe heparină nefracționată în doze terapeutice se va lua în discuție, în consult cu colegii din ATI, hematologie și cardiologie.

La pacienții cu istoric de trombocitopenie indusă de heparină se recomandă fondaparina, 2,5 mg o dată pe zi s.c.

La pacienții cu contraindicație de anticoagulare se recomandă tromboprofilaxie mecanică.

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

#### 4. Anticoagularea curativă la pacienții simptomatici internați cu COVID-19

Anticoagularea cu doză terapeutică (de exemplu, enoxaparină 1 mg/kg la fiecare 12 ore) este recomandată în situația unui TEV documentat sau cu suspiciune diagnostică înaltă și în situația trombozării dispozitivelor de acces vascular sau a circuitelor de circulație extracorporală. Fac excepție de la aceste indicații cazurile în care există o contraindicație pentru anticoagulare (de exemplu, sângerări active sau sângerări grave în ultimele 24 până la 48 de ore) sau pentru utilizarea heparinei (de exemplu, antecedente de trombocitopenie indusă de heparină, caz în care poate fi utilizat un agent alternativ precum fondaparinux). Întrucât nu există date suficiente, nu se recomandă ca rutină trecerea de la regimul de anticoagulare profilactică la cel curativ la toți pacienții cu forme severe sau care necesită suport de terapie intensivă.

#### 5. Anticoagularea profilactică la pacienții externai

La pacienții care au fost diagnosticați cu un episod tromboembolic de-a lungul spitalizării se recomandă minimum 3 luni de tratament anticoagulant în doză curativă.

Se recomandă continuarea anticoagulării profilactice la toți pacienții cu COVID-19 și risc crescut de TEV: externare din terapie intensivă, 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 de zile. În toate cazurile se va lua în discuție riscul hemoragic.

Nu se recomandă anticoagularea de rutină, la externare, pentru toți pacienții COVID-19.

## 6. Managementul CID/EP/TVP

Tratamentul acestor complicații se va face în colaborare cu specialiștii de cardiologie și terapie intensivă.

O particularitate interesantă a CID care complică evoluția pacienților cu COVID-19 este că sângerările apar rar, deși tulburările de coagulare sunt severe. Pentru a evita complicațiile trombotice (care sunt mult mai frecvente), se recomandă ca terapia de substituție (ME, PPC, preparate trombocitare) să fie bine individualizată. Această terapie de substituție nu trebuie administrată numai pe baza analizelor de coagulare, ci numai la pacienții cu sângerare activă, risc crescut de sângerare sau cei care urmează să facă proceduri cu risc de sângerare. Rolul acidului tranexamic nu este cunoscut și nu se recomandă utilizarea lui.

## 7. Anticoagularea în sarcină (în acord cu recomandările Societății de Obstetrică și Ginecologie din România - SOGR)

Gravidele care primesc tratament anticoagulant pentru variate condiții medicale vor continua această medicație și dacă au COVID-19. Gravidelor spitalizate cu formă medie sau severă de COVID-19 li se recomandă terapie profilactică anticoagulantă în timpul spitalizării dacă nu există contraindicații. Decizia de a continua această terapie după externare trebuie să fie individualizată.

În timpul travaliului și al nașterii terapia anticoagulantă la gravida cu COVID-19 are aceleași recomandări ca și pentru gravida non-COVID-19 și necesită management specializat. Pacientele cu COVID-19 care alăptează au recomandare de tratament anticoagulant pentru profilaxia TEV în aceleași condiții cu femeile care nu au COVID-19 și alăptează.

Trebuie să avem în vedere că nu au fost publicate rezultate ale numeroaselor studii randomizate aflate în desfășurare care să ofere informații cu grad înalt de recomandare și că, de asemenea, cunoștințele noastre și managementul în COVID-19 sunt într-o evoluție rapidă.

B.4. Antibiotice și alte medicații antiinfecțioase (cu excepția celor specifice COVID-19)

Administrarea de antibiotice și alte antiinfecțioase la pacienții cu COVID-19 poate fi necesară pentru:

- tratarea infecțiilor inițiale asociate COVID-19 (de exemplu, pneumonii bacteriene);
- tratarea infecțiilor asociate asistenței medicale, mai frecvent respiratorii (pneumonii asociate asistenței medicale), dar și cu alte localizări: de părți moi, septicemii sau șoc septic, infecții cu *C. difficile*;
- o situație aparte reprezentată de reactivarea unor infecții la pacienții care primesc tratament imunosupresor (tuberculoză, infecții herpetice, pneumocistoză etc.).

În prima perioadă de evoluție a bolii, pacientul cu COVID-19 poate avea infecții bacteriene concomitente, de regulă respiratorii, care asociază frecvent procalcitonină serică crescută sau în creștere, leucocitoză cu neutrofilie, aspect radiologic de opacități pulmonare alveolare, D-dimeri  $> 1 \mu\text{g/ml}$ . Riscul de infecții bacteriene concomitente pare să fie semnificativ mai mic decât la pacienții cu gripă. În cazul unor astfel de manifestări este util un screening bacteriologic cu testarea prezenței urinare 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 depăși 5 - 7 zile. În mod anecdotic doxiciclinei i-a fost atribuit un rol favorabil suplimentar, de posibil inhibitor al IL-6. Fluorochinolona și macrolidele (inclusiv azitromicina) trebuie evitate la pacienții cunoscuți cu tulburări de ritm sau de conducere, din cauza riscului de a declanșa asemenea manifestări prin alungirea intervalului QT. Nu se poate susține includerea azitromicinei în tratamentul standard al COVID-19 și/sau al coinfecțiilor bacteriene în condițiile rezistenței frecvente a pneumococilor și probabil și a *Mycoplasma pneumoniae* la macrolide în România.

Apariția pneumoniei asociate ventilației mecanice a fost rară la pacienții cu COVID-19, chiar dacă durata medie de ventilație a fost de aproximativ 3 săptămâni. Într-o analiză a 150 de cazuri îngrijite la Wuhan, suprainfecția bacteriană a fost consemnată la 1% dintre cei care au supraviețuit și la 16% dintre cei care au decedat. În cazul apariției unei pneumonii asociate ventilației mecanice se va utiliza o schemă de tratament adaptată circulației microbiene din respectivul serviciu de terapie intensivă.

După administrarea de imunosupresoare pentru controlul inflamației excesive, pacientul trebuie supravegheat pentru riscul de suprainfecții bacteriene și de reactivare a unor infecții latente. Pentru a putea evalua cât mai corect aceste riscuri, recomandăm alături de anamneză și recoltarea și 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 medicație antiinfecțioasă, în afara celei specifice pentru COVID-19, nu este indicată în general, ci selectiv și bine documentat. Utilizarea corectă a anamnezei, a examenului fizic, a testelor biologice (procalcitonina și hemoleucograma), a explorărilor imagistice și a testelor microbiologice permite identificarea pacienților care necesită antibiotice pentru rezolvarea problemelor infecțioase asociate COVID-19. Având în vedere relativa raritate a infecțiilor asociate acestui sindrom, situația actuală ar fi putut să aibă o consecință neintenționată favorabilă, și anume limitarea presiunii de selecție de bacterii rezistente la antibiotice și restrângerea circulației acestor microorganisme.

#### B.5. Suportul funcțiilor vitale

Îngrijirea pacienților cu forme critice de COVID-19 se va face de către medici de terapie intensivă.

Deși există multiple sindroame care pot pune în pericol prognosticul pacientului cu COVID-19 (disfuncții hemodinamice, insuficiență renală acută, suprainfecții bacteriene severe), principalul risc vital rămâne afectarea respiratorie severă și de aceea o atenție deosebită trebuie acordată monitorizării și susținerii funcției respiratorii la pacientul cu COVID-19. Scăderea saturației de O<sub>2</sub> sub 94% în aerul atmosferic la pacienți în repaus, fără suferință respiratorie anterioară, impune evaluarea rapidă a gazometriei arteriale și îmbogățirea aerului inspirat cu oxigen. Măsurile suplimentare pentru reducerea hipoxemiei pot fi oricând decise în funcție de dificultatea de a corecta hipoxemia. Obiectivul este de a evita agravarea hipoxiei tisulare care determină leziuni greu reversibile.

Elementele de detaliu în această privință depășesc scopul acestui protocol terapeutic. Un protocol privind tratamentul cu oxigen este elaborat pentru a detalia intervențiile necesare la diferite categorii de pacienți.

B.6. Simptomatice și alte măsuri terapeutice care pot fi utile în majoritatea cazurilor:

- combaterea febrei (acetaminofen), a mialgiilor;
- combaterea insomniilor;
- limitarea anxietății pentru ameliorarea stării generale - lorazepam;
- combaterea greței, vărsăturilor - metoclopramid, ondasetron, eventual dexametazonă;
- fluidifierea secrețiilor respiratorii prin hidratare corespunzătoare, nebulizare cu soluție hipertona 3%, nebulizări cu beta-mimetice;
- profilaxia escarelor la pacientul imobilizat/sever;
- profilaxia ulcerului de stres prin antisecretorii gastrice și nutriție enterală;
- în formele cu inflamație importantă și/sau hipoxemie la pacienți diabetici riscul de cetoacidoză este mai mare și se recomandă corectare cu insulină cu acțiune rapidă;

- întreruperea fumatului.

Monitorizarea pacientului se face clinic și biologic:

- biochimie zilnic la pacientul cu forme medii-severe-critice;

- repetarea imagisticii și a testelor biologice se face obligatoriu în regim de urgență în caz de agravare clinică.

#### B.7. Intervenții terapeutice controversate

Deși s-a discutat necesitatea înlocuirii inhibitorilor ACE și/sau a sartanilor din tratamentul pacientului cu COVID-19, Societatea Europeană de Cardiologie a emis la 13 martie 2020 o recomandare de a fi menținute în schemele de tratament. O recomandare identică a fost emisă în SUA în 17 martie 2020 de către Asociația Americană de Cardiologie.

A existat o reticență privind utilizarea AINS în tratamentul COVID-19, legată de inhibarea efectului benefic al inflamației, susținută de date clinice restrânse. Este rațional să se administreze în scop simptomatic fie antitermice, fie AINS, ținându-se cont de contraindicații generale și de efectele adverse posibile ale fiecărei categorii de medicamente. Pacienții aflați în tratament cu AINS pentru diverse afecțiuni pot continua dacă nu există interacțiuni medicamentoase majore cu medicația pentru COVID-19, cu monitorizarea efectelor adverse.

Sunt considerate inutile și chiar nocive: imunoglobuline de administrare intravenoasă, refacerea volemiei cu soluții coloidale (discutabil pentru albumină), bilanțul hidric pozitiv la cazurile severe. La pacienții cu pneumonie severă nu se justifică hidratarea parenterală, inclusiv administrarea de vitamine în perfuzie.

### C. Recomandări privind tratamentul cazurilor spitalizate

Sumarul recomandărilor privind tratamentul cazurilor de COVID-19 spitalizate în funcție de severitatea bolii este prezentat în tabelul nr. 5.

Tabelul 5 - Tratament propus în funcție de severitatea cazului de COVID-19 la pacienții spitalizați

Forma de boală (severitate)	Tratament recomandat	Durata recomandată
Asimptomatic	Nu	-
Ușoară	Simptomatice Antiviral pentru pacientul cu factori de risc evolutiv sever Profilaxie anticoagulantă recomandată în cazul în care pacientul nu are în curs tratament anticoagulant	Depinde de evoluția pacientului.
Medie Pneumonie fără criterii de severitate	Simptomatice Antiviral de administrat cât mai precoce Anticoagulante - profilaxie sau	Depinde de evoluția pacientului.



	terapie	
Severă*a)/ Critică*b)	Antivirale (rol clinic discutabil dincolo de 14 zile de la debutul simptomelor; posibilă limitare a transmiterii) + anticoagulant - profilaxie sau terapie + dexametazonă (corticoid), 10 zile sau în funcție de evoluție + imunomodulare în cazuri selectate În indicații selective: plasmă de convalescent, antibiotice	Depinde de evoluția pacientului.

\*a) Sever = minimum unul dintre: frecvența respiratorie  $\geq 30/\text{min}$  ( $\geq 40/\text{min}$  la preșcolar);  $\text{SaO}_2 \leq 93\%$ ;  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ ; infiltrate pulmonare care cresc cu mai mult de 50% în 24 - 48 ore.

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

#### **D. Recomandări pentru pacientul îngrijit la domiciliu**

##### 1. Pentru pacientul asimptomatic:

- nu necesită tratament, chiar dacă are factori de risc asociați în general cu evoluție mai severă a COVID-19;
- de confirmat diagnosticul de infecție SARS-CoV-2.

##### 2. Pentru pacientul simptomatic:

- simptomaticele sunt permise - a se vedea capitolul B.6. Simptomatice și alte măsuri terapeutice (atenție la contraindicațiile fiecărui produs!);
- profilaxia anticoagulantă: se are în vedere dacă: 1) pacientul cu infecție SARS-CoV-2 are și o mobilitate redusă; sau 2) dacă are o formă medie-severă de COVID-19;
- nu se administrează antibiotice (de exemplu, azitromicina) pentru a trata o viroză, așa cum este COVID-19;
- este contraindicată administrarea de dexametazonă sau de alți corticosteroizi în formele ușoare de COVID-19 (faza inițială a bolii) pentru că poate stimula replicarea virală și agrava evoluția bolii;
- antiviralele descrise sunt utilizate off-label, așa încât se pot prescrie pentru administrare ambulatorie doar dacă sunt îndeplinite simultan următoarele condiții:
  - dacă pacientul este de acord;
  - se inițiază la pacienți în primele 7 zile de boală (faza virală a bolii);
  - sunt prescrise de către medicul care a evaluat pacientul (medic de familie sau medic de la centrul de evaluare), după evaluare corespunzătoare: clinică, biologică, imagistică;
  - cu continuarea monitorizării pacientului pe parcursul tratamentului și ulterior până la vindecare;

- medicația antivirală de administrare parenterală este de utilizat doar în mediul spitalicesc.

Observație: În ultimele luni se prescriu foarte mult la domiciliu în formele ușoare, inutil și cu riscuri: azitromicina, anticoagulante și corticoizi (medrol, dexametazonă)!

3. Pacientul monitorizat la domiciliu trebuie trimis rapid într-o unitate spitalicească 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  $\leq$  94% la pacientul care nu avea probleme respiratorii cronice.

Tabelul 6 - Tratament propus în funcție de severitatea cazului de COVID-19 la pacienții îngrijiți la domiciliu

Forma de boală (severitate)	Tratament recomandat	Durata recomandată
Asimptomatic	Nu	-
Ușoară	Simptomatice Un antiviral disponibil pentru cei cu factori de risc evolutiv sever	Depinde de evoluția pacientului.
Medie Pneumonie fără criterii de severitate	Antivirale de administrat cât mai precoce Anticoagulante - profilaxie sau terapie	Depinde de evoluția pacientului.
Severă*a)/ Critică*b)	Nu există condiții de îngrijire la domiciliu!	

\*a) Sever = minimum unul dintre: frecvența respiratorie  $\geq$  30/min ( $\geq$  40/min la preșcolar); SaO2  $\leq$  93%; PaO2/FiO2  $<$  300; infiltrate pulmonare care cresc cu mai mult de 50% în 24 - 48 ore.

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

Acest protocol se bazează pe următoarele referințe bibliografice\*):

\*) Referințele bibliografice 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, 9 February 2021. Stockholm: ECDC; 2021

3. Interim clinical guidance for adults with suspected or confirmed with COVID-19 in Belgium, 9 March 2021; Version 17. [https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19\\_InterimGuidelines\\_Treatment\\_ENG.pdf](https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf)

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

5. 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 4 aprilie 2021).

6. 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

7. 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.

8. 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.

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

10. 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.

11. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 2020 Dec 2. doi: 10.1056/NEJMoa2023184.

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

14. Emergency use authorization (EUA) of casirivimab and imdevimab. casirivimab and imdevimab EUA Letter of Authorization (fda.gov)

15. Emergency use authorization (EUA) of bamlanivimab and etesevimab. Bamlanivimab and Etesevimab EUA Letter of Authorization February 25 2021 (fda.gov)

16. 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.
17. Long, Q., Tang, X., Shi, Q. et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0965-6>
18. 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.
19. 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.
20. Libster R, Pérez Marc G et al. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. *N Engl J Med.* 2021 Feb 18;384(7):610-618. doi: 10.1056/NEJMoa2033700.
21. 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>.
22. 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.
23. Udawadia ZF, Singh P, Barkate H et al. Efficacy and Safety of Favipiravir, an Oral RNA-Dependent RNA Polymerase Inhibitor, in Mild-to-Moderate COVID-19: A Randomized, Comparative, Open-Label, Multicenter, Phase 3 Clinical Trial. *Int J Infect Dis.* 2020: S1201-9712(20)32453-X. doi: 10.1016/j.ijid.2020.11.142.
24. 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.
25. Chorin E, Dai M, Shulman E, et al. The QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection Treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin. *medRxiv* 2020.
26. Ivermectin | COVID-19 Treatment Guidelines (nih.gov)
27. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *NEJM.* DOI: 10.1056/NEJMoa2021436
28. Villar J, Belda J, Anón JM et al. Evaluating the efficacy of dexamethasone in the treatment of patients with persistent acute respiratory distress syndrome: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2016; 17: 342. doi: 10.1186/s13063-016-1456-4.

29. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020; 324: 1307-16. doi: 10.1001/jama.2020.17021.

30. Rosas IO, Brau N, Waters M et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with COVID-19 Pneumonia. Accessed at <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.08.27.20183442v2.article-metrics>

31. 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>

32. Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19 - Preliminary report. *medRxiv*. 2021: 2021.2001.2007.21249390

33. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.02.11.21249258>

34. 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.

35. Balkhair A, Al-Zakwani I, Al Busaidi M et al. Anakinra in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia requiring oxygen therapy: results of a prospective, open-label, interventional study. *Int J Infect Dis*. 2020: S1201-9712(20)32458-9. doi: 10.1016/j.ijid.2020.11.149.

36. Kooistra EJ, Waalders NJB, Grondman I et al. Anakinra treatment in critically ill COVID-19 patients: a prospective cohort study. *Crit Care*. 2020; 24: 688. doi: 10.1186/s13054-020-03364-w.

37. CORIMUNO-19 Collaborative group. Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021; 9: 295 - 304. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30556-7.

38. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Dec 11:NEJMoa2031994. doi: 10.1056/NEJMoa2031994.

39. US Food and Drug Administration. Letter of authorization: Emergency use authorization (EUA) for emergency use of baricitinib, in combination with remdesivir, for treatment of suspected or laboratory confirmed coronavirus disease 2019 (COVID-19) in hospitalized adults and pediatric patients 2 years of age or older, requiring supplemental oxygen, invasive mechanical ventilation, or extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). 2020 Nov 19.

40. Smeeth 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.
41. Schmidt M, Horvath\_Puho E, Thomsen RW et al. Acute infections and venous thromboembolism. *J Intern Med* 2012; 271: 608-18.
42. Rogers MA, Levine DA, Blumberg N et al. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation* 2012; 125: 2092-9.
43. Cui S. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18: 1421-4.
44. Hadid T, Kafri Z, Al-Katib A. Coagulation and anticoagulation in COVID-19. *Blood Rev.* 2020: 100761. doi: 10.1016/j.blre.2020.100761.
45. 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.
46. Becker RC. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis.* 2020; 50: 54 - 67. doi: 10.1007/s11239-020-02134-3.
47. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res.* 2020; 220:1-13. doi: 10.1016/j.trsl.2020.04.007.
48. Yu J, Yuan X, Chen H et al. Direct activation of the alternative complement pathway by SARS-CoV-2 spike proteins is blocked by factor D inhibition. *Blood.* 2020 Oct 29;136(18):2080-2089. doi: 10.1182/blood.2020008248.
49. 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.
50. 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.
51. 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
52. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology.* 2020; 77: 198 - 209. doi: 10.1111/his.14134.
53. 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

54. Gervaise A, Bouzad C, Peroux E, Helissey C. Acute pulmonary embolism in non-hospitalized COVID-19 patients referred to CTPA by emergency department. *Eur Radiol.* 2020; 30: 6170-7. doi: 10.1007/s00330-020-06977-5.
55. Becker RC. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis.* 2020; 50: 54 - 67. doi: 10.1007/s11239-020-02134-3.
56. Etkin Y, Conway AM, Silpe J et al. Acute Arterial Thromboembolism in Patients with COVID-19 in the New York City Area. *Ann Vasc Surg.* 2021; 70: 290-4. doi: 10.1016/j.avsg.2020.08.085.
57. Nazy I, Jevtic SD, Moore JC et al. Platelet-activating immune complexes identified in critically ill COVID-19 patients suspected of heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* 2021
58. Patell R, Khan AM, Bogue T et al. Heparin induced thrombocytopenia antibodies in Covid-19. *Am J Hematol.* 2020: 10.1002/ajh.25935. doi: 10.1002/ajh.25935.
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. Eriksson B., Borris L., Friedman R., Haas S., Huisman M., Kakkar A., et al. (2008) Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 358: 2765 - 2775
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. Atallah B, Mallah SI, AlMahmeed W. Anticoagulation in COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2020; 6: 260-1. doi: 10.1093/ehjcvp/pvaa036.
65. Fauvel C, Weizman O, Trimaille A et al. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: a French multicentre cohort study. *Eur Heart J.* 2020 Jul 1;41(32):3058-3068. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa500.
66. 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.
67. 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.

68. 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

69. 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>

70. 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

71. Ma L, Sahu SK, Cano M et al. Increased complement activation is a distinctive feature of severe SARS-CoV-2 infection. *bioRxiv.* 2021 Feb 23:2021.02.22.432177. doi: 10.1101/2021.02.22.432177.

72. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Hypercoagulability, last updated: Apr 08, 2021.

73. 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.

74. 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.

75. 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.

76. 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.

77. 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>

78. 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>

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

80. 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/>

81. [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang)



82. 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-unless-otherwise-advised-by-their-physician/>

83. Expertise pharmacovigilance AINS et COVID-19, Mai 2020

-----