

## Ordinul nr. 860/2020 privind modificarea anexei la Ordinul ministrului sănătății nr. 487/2020 pentru aprobarea protocolului de tratament al infecției cu virusul SARS-Cov-2

În vigoare de la 22 mai 2020

Publicat în Monitorul Oficial, Partea I nr. 432 din 22 mai 2020. Formă aplicabilă la **22 mai 2020**.

Văzând Referatul de aprobare al Direcției generale de asistență medicală și sănătate publică din cadrul Ministerului Sănătății nr. N.T. 2.775/2020, având în vedere prevederile art. 16 alin. (1) **lit. g)** din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, republicată, cu modificările și completările ulterioare, 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.

p. Ministrul sănătății,  
Horațiu Moldovan,  
secretar de stat

București, 21 mai 2020.

Nr. 860.

**ANEXĂ**

### PROTOCOL

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

Având în vedere apariția epidemiei cu SARS-CoV-2 la sfârșitul anului 2019 în China și extinderea acesteia la nivel pandemic, precum și creșterea numărului de cazuri de COVID-19 pe teritoriul României, inclusiv a formelor severe de îmbolnăvire, se impune elaborarea unui protocol de tratament care are în vedere datele acumulate până în prezent. Acest protocol abordează situația generală a pacienților cu COVID-19, fără a aborda în detaliu situații particulare. Pentru realizarea acestui protocol au fost analizate prevederile documentelor emise de OMS și ECDC, ale ghidurilor terapeutice elaborate în China, Italia, Belgia și alte materiale publicate de la realizarea versiunii anterioare.

Prin recomandările privind îngrijirea pacienților cu infecție cu SARS-CoV-2, prezentul protocol reprezintă un sprijin pentru deciziile comisiilor de politică ale medicamentului din cadrul unităților sanitare privind utilizarea "off-label" a unor medicamente potențial active, conform **art. 27** din Decretul nr. 195/2020 privind instituirea stării de urgență pe teritoriul României.

Prezentul protocol terapeutic include principii grupate în următoarele capitole:

**I. Medicație antivirală**

**II. Medicație imunomodulatoare, inclusiv plasma de convalescent**

### III. Managementul tulburărilor de coagulare la pacienții cu COVID-19

### IV. Antibiotice și alte antiinfecțioase

### V. Suportul funcțiilor vitale

### VI. Alte măsuri terapeutice

#### I. Medicație antivirală

Evoluția COVID-19 are o fază inițială dominată de replicarea virală, cu o durată variabilă; în acest interval de timp pacientul trece printr-o perioadă presimptomatică pentru a deveni simptomatic. Medicația antivirală trebuie administrată cât mai precoce după stabilirea diagnosticului (de dorit de la începutul perioadei simptomatice), urmărindu-se:

- limitarea riscului de trecere a pacientului către faza dominată de manifestări inflamatorii, în care apar mai frecvent manifestări severe de boală;
- reducerea duratei de evoluție a bolii, cu scurtarea spitalizării pacientului, ceea ce crește siguranța pacientului și implicit reduce impactul asupra consumului de resurse de asistență spitalicească per pacient.

Persoanele infectate cu SARS-CoV-2 care rămân asimptomatice pe toată durata evoluției infecției nu primesc tratament, întrucât nu s-a demonstrat că ar reduce durata de excreție a virusului.

Antivirale potențial active împotriva SARS-CoV-2

- (hidroxi) clorochina

Hidroxiclorochina a demonstrat activitate in vitro împotriva SARS-CoV-2, precum și unele rezultate pozitive în tratamentul pacienților cu COVID-19. Yao X și colegii au descoperit că, în comparație cu clorochina, hidroxiclorochina inhibă SARS-CoV-2 de 7,6 ori mai eficient in vitro. Hidroxiclorochina este mai bine tolerată față de clorochină și are mai puține interacțiuni medicament-medicament; în plus, a fost utilizată pe scară largă și în tratamente de durată în reumatologie, fără a genera efecte adverse în proporții semnificative. Mecanismul molecular de acțiune al clorochinei și hidroxiclorochinei nu a fost complet elucidat. În primul rând, cele două medicamente pot modifica pH-ul de la suprafața membranei celulare și, astfel, inhibă fuziunea virusului cu membrana celulară. De asemenea, pot inhiba replicarea acidului nucleic, glicozilarea proteinelor virale, asamblarea virusului și eliberarea virusului din celula infectată. Datele publicate în 17 martie 2020 de către grupul coordonat de Gautret C. care au evaluat 42 de pacienți indică o debarasare de virus mai rapidă la pacienții cu COVID-19 care au primit hidroxiclorochină.

Balanța beneficii/riscuri posibile (eficiența in vitro, posibila eficiență în clinică și riscul redus de efecte adverse) a plasat hidroxiclorochina drept o alternativă terapeutică antivirală în acest stadiu al evoluției pandemiei de COVID-19, ceea ce a dus inclusiv la obținerea autorizației provizorii de utilizare în SUA.

- Inhibitorii de protează

Lopinavirul este un inhibitor de protează utilizat pentru a trata infecția HIV, asociat cu ritonavir pentru creșterea disponibilității sale. Lopinavirul are un oarecare grad de activitate împotriva coronavirusurilor in vitro, inclusiv împotriva SARS-CoV-2. Datele clinice publicate până în prezent sunt discordante. Trei studii observaționale nu au reușit să identifice o reducere a duratei de excreție a virusului la pacienți tratați cu lopinavir/ritonavir, comparativ cu favipiravir sau cu placebo, în timp ce în timpul epidemiei din Wuhan utilizarea lopinavir/ritonavir a determinat eliminarea mai rapidă a virusului în cazul administrării precoce, în faza inițială virală, în primele 10 zile de la debutul simptomatologiei. Într-un studiu clinic randomizat efectuat asupra a 200 de pacienți cu forme medii și severe, Cao și colegii au arătat că lopinavir/ritonavir a determinat o regresie mai rapidă a simptomelor și a redus rata de decese, fără ca diferența să atingă pragul semnificației statistice; de menționat că inițierea tratamentului viral s-a făcut relativ tardiv în acest studiu. Într-un alt studiu simplu-orb (ELACOI Trial) cu 44 de pacienți cu forme ușoare-medii de boală, lopinavir/ritonavir a generat mai multe efecte adverse și nu a redus durata de excreție virală în comparație cu umifenovir sau cu placebo. Aceste rezultate, chiar dacă poate fi invocat numărul insuficient de pacienți pentru o afecțiune cu o mortalitate redusă, au determinat un recul al

utilizării lopinavir/ritonavir pentru tratamentul COVID-19. Totuși, având în vedere datele favorabile existente, acest medicament rămâne încă o alternativă, în absența unor medicamente mai eficiente. Un plus suplimentar este legat de forma de administrare lichidă - utilizabilă la pacientul intubat orotraheal și la nou-născut.

Darunavir/Cobicistat și atazanavir/ritonavir au fost utilizate ca alternative pentru pacienții care nu tolerează lopinavir/ritonavir, dar experiența cu ele este mult mai limitată; producătorul darunavir/cobicistat afirmă lipsa de eficiență in vitro a acestui produs împotriva SARS-CoV2 și descurajează utilizarea sa la pacienți cu COVID-19, așa încât utilizarea sa ar trebui evitată.

#### - Remdesivir

Remdesivirul este un alt 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. Medicamentul a finalizat faza III clinică pentru tratamentul infecției cu virusul Ebola și există date relativ complete de farmacocinetică pentru organismul uman. Datele obținute în studii clinice în tratamentul COVID-19 au fost contradictorii; Wang și col. au inclus 237 de pacienți într-un studiu comparativ remdesivir versus placebo, care a fost întrerupt prematur din cauza lipsei de eficiență și a unei rate sporite de efecte adverse: 12% față de 5% placebo. Într-un alt studiu care include 1.063 de pacienți cu forme severe tratați cu remdesivir versus placebo, a existat un beneficiu discret în termeni de mortalitate: 8% versus 11,8% ( $p = 0,06$ ) și de durată până la ameliorare: 11 zile față de 15 zile,  $p = 0,01$ . Un avantaj pentru utilizarea în formele severe este administrarea sa parenterală. În prezent este utilizat în studii clinice și poate fi obținut pentru utilizare compasională individuală doar pentru gravide sau pentru copii cu forme severe de COVID-19. Este în curs de elaborare și un program de "acces precoce" în mai multe state ale Uniunii Europene, prin care autoritatea națională gestionează utilizarea remdesivirului, pe baza unei recomandări științifice elaborate de EMA.

#### - Alte antivirale potențial active

Umifenovirul are efect împotriva virusurilor gripale și este utilizat în această indicație în Rusia și în China; acțiunea antivirală se bazează pe blocarea pătrunderii virusului în celule (inhibitor de fuziune) și pe efectul imunomodulator. Un avantaj al său este reprezentat de efectele adverse reduse. În cadrul epidemiei de infecții cu SARS-CoV-2 din China, umifenovirul a fost utilizat în asociere cu alte virale; Deng L. și col. au constatat că la pacienții cu pneumonii necomplicate în cadrul COVID-19 asocierea umifenovirului (200 mg la câte 8 ore) cu lopinavir/ritonavir a permis debarasarea mai rapidă de virus la nivel nazofaringian și o mai rapidă regresie a modificărilor imagistice pulmonare față de pacienții care au primit monoterapie cu lopinavir/ritonavir. 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 se poate utiliza și la copiii peste 12 ani în cazul infecției SARS-CoV-2; pentru alte infecții virale se poate folosi începând cu vârsta de 2 ani (25% din dozele adultului pentru copii de 2-7 ani și 50% din dozele adultului pentru copii de 7-12 ani).

Având în vedere rezultatele favorabile comunicate și rata redusă de efecte adverse legate de administrarea sa, umifenovirul reprezintă o soluție pentru utilizarea în asociere cu alt antiviral mai dificil de tolerat (lopinavir/ritonavir, remdesivir sau hidroxiclороchină).

Favipiravirul este un inhibitor al ARN-polimerazei care s-a utilizat pentru gripă și infecția cu virus Ebola. El a fost inițial produs în Japonia, dar utilizat mult mai frecvent în China; din cauza efectelor teratogene, în Japonia utilizarea sa este autorizată doar pentru situații speciale cum ar fi epidemii sau infecții emergente cu virusuri gripale. În cazul infecției cu SARS-CoV-2, favipiravirul a avut o eficacitate superioară în privința eradicării virale și a regresiei imaginilor pulmonare atât față de lopinavir/ritonavir, cât și față de umifenovir; dozele folosite au fost 1.600 mg la 12 ore în prima zi, apoi 600 mg la 12 ore timp de 7-14 zile. Medicamentul nu poate fi administrat la copii, la bărbați în perioadă de maximă fertilitate (se concentrează în lichidul seminal) și la femei însărcinate (risc teratogen); 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 tratamentului; bărbaților li s-a recomandat utilizarea de prezervativ pentru cel puțin o săptămână după externare.

Având în vedere criteriile selective de includere, necesitatea informării pacienților, necesitatea efectuării unui test suplimentar și a administrării de contraceptive care pot avea interacțiuni medicamentoase semnificative, favipiravirul rămâne o alternativă terapeutică, în cazurile în care alte antivirale nu sunt disponibile și în care toate condițiile menționate pentru evitarea pentru administrarea în siguranță sunt îndeplinite - de exemplu, la pacientele aflate la menopauză.

- Inhibitorii de neuraminidază

Administrarea de oseltamivir, peramivir sau zanamivir nu se justifică pentru tratamentul COVID-19, deoarece acest virus nu are neuraminidază; se recomandă asocierea medicației antigripale (oseltamivirul este disponibil în România) la pacientul cu COVID-19 până la excluderea diagnosticului de gripă prin test de amplificare genică sau atât cât este necesar pentru tratamentul unei infecții concomitente cu un virus gripal.

În concluzie, tratamentul antiviral ar trebui început cât mai rapid după debutul simptomatologiei, va include două antivirale, întrucât nu există date certe privind eficiența ridicată a vreunui dintre cele utilizabile, iar alegerea acestora va depinde de efectele adverse posibile și de patologii ale pacientului, precum și de disponibilitatea unuia sau altuia dintre antivirale la un moment dat. Forma de administrare influențează de asemenea alegerea antiviralelor - de preferat, remdesivir iv și/sau lopinavir/ritonavir sirop pentru pacienții cu forme severe (intubați).

## II. Medicație imunomodulatoare

Faza inițială infecțioasă este urmată la unii pacienți de o a doua etapă, în care este exacerbată răspunsul inflamator-imun; în plan clinic aceasta este asociată cu recrudescența/agravarea simptomatologiei, mai ales a celei pulmonare, și o parte importantă dintre cazurile cu evoluție nefavorabilă sunt reprezentate de pacienți cu răspuns inflamator excesiv ("furtună de citokine"), care sunt de multe ori adulți fără patologii anterioare cunoscute. 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 (aici sunt mai frecvent pacienți din grupele clasice de risc).

Este importantă monitorizarea biologică cât mai amplă pentru a surprinde momentul accentuării reacției inflamatorii, cu ajutorul: proteinei C reactive, LDH, hemogramă (limfocite, trombocite), feritină, IL-6, fibrinogen, D-dimeri.

Prin administrarea de medicație imunomodulatoare se încearcă reducerea riscului de evoluție nefavorabilă, inclusiv de deces, la aceste categorii de pacienți. Efectele benefice scontate pot fi contrabalansate de o imunodepresie prea intensă, cu întârzierea eradicării infecției SARS-CoV2 și posibile reactivări de infecții cronice: tuberculoză, pneumocistoză, HSV, hepatite virale cronice.

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

Corticoizi sistemici

Rezultatele la pacienți cu infecție cu SARS-CoV-1 au fost analizate în cadrul mai multor studii: 25 de studii nu au furnizat rezultate concludente, iar în 4 alte studii s-a constatat o agravare a evoluției bolii.

În schimb, corticoizii reprezintă principalul tratament în controlul sindromului de eliberare excesivă de citokine. Utilizați la pacienți cu detresă respiratorie acută în cadrul COVID-19, corticoizii au permis reducerea semnificativă a letalității, la 46% față de 62% la cei care nu au primit corticoizi. Indicația specifică este în cazurile de COVID-19 cu exces de inflamație și eventual pneumonie în evoluție, când administrarea ar trebui să se inițieze cât mai precoce: metilprednisolon (1-2 mg/kgc/zi) sau dexametazonă, 16-20 mg/zi, pentru 5-7 zile.

La pacienți cu COVID-19 este de asemenea justificat să se administreze corticosteroizi:

- la cazurile care au o altă indicație de utilizare a acestora, cum ar fi criza de astm bronșic, BPCO acutizat sau insuficiența suprarenaliană;

- în cazurile de șoc 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 pacienți cu forme severe de COVID-19 la care există o activare excesivă a inflamației ("furtună de citokine"). Identificarea pacienților care ar beneficia de administrarea de tocilizumab se poate face pe baza unor parametri cum ar fi creșterea nivelului feritinei, scăderea numărului de limfocite și de trombocite, creșterea proteinei C reactive, a fibrinogenului și a nivelului de D-dimeri. Există date comunicate de Xu și col. privind eficiența tocilizumabului la o serie de 21 de pacienți din China; în urma administrării a 1-2 doze de tocilizumab s-a obținut afebrilitate la toți pacienții, scăderea necesarului de oxigen și corecția parțială a limfopeniei. În experiența clinică a autorilor, rezultatele obținute 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.

Există riscuri legate de reactivarea unei tuberculoze, citoliză hepatică, hipercolesterolemie.

- Baricitinib

Baricitinib este un inhibitor de JAK (Janus kinază) utilizat în tratamentul formelor cu severitate medie și mare de poliartrită reumatoidă, cu administrare orală, în doză standard de 4 mg/zi, cu o rată redusă de reactivări infecțioase. Cantini F. și col. au utilizat baricitinib timp de 14 zile în asociere cu lopinavir/ritonavir pentru tratamentul a 12 pacienți cu pneumonii cu severitate medie în cadrul COVID-19. S-au obținut ameliorări clinice la toți pacienții; într-un singur caz tratamentul a fost întrerupt în ziua a 10-a din cauza citolizei hepatice, mai probabil cauzată de lopinavir/ritonavir.

- 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. 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 reacții adverse în exces în raport cu dozele standard. În cazul COVID-19 s-a propus utilizarea subcutanată sau intravenoasă de 200-400 mg/zi, timp de câteva zile (până la 10 zile).

- Plasma de convalescent va fi utilizată în conformitate cu prevederile Ordinului ministrului sănătății nr. 654/2020 privind aprobarea Metodologiei pentru colectarea, testarea, procesarea, stocarea și distribuția plasmei de la donator vindecat de COVID-19 și utilizarea monitorizată pentru pacienții critici cu COVID-19 din secțiile ATI.

### III. Managementul tulburărilor de coagulare la pacienții cu COVID-19

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

Incidența TEV la pacienții cu COVID-19 nu a fost încă stabilită. Există argumente care demonstrează asocierea unui status de hipercoagulabilitate la pacienții cu COVID-19. Hipercoagulabilitatea este legată de sindromul inflamator sistemic, disfuncția endotelială, creșterea nivelului de factor VIII și factor von Willebrand. La acest status hipercoagulant, riscul de tromboză crește prin asocierea de factori adiționali de risc: sarcina, imobilizarea prelungită, deshidratarea, vârsta, consumul de anticoncepționale, obezitatea, bolile asociate, citostatice, intervenții chirurgicale, terapia cu steroizi etc.

Riscul de TEV este semnificativ crescut la pacienții admiși în terapie intensivă - Klok demonstrează într-un studiu pe 184 de pacienți internați în terapie intensivă în martie-aprilie 2020 o incidență crescută a complicațiilor trombotice (31%) în toate grupele de vârstă.

Obiectivul acestui document este să asigure medicului clinician, care tratează pacienți COVID-19, un set de

recomandări generale și specifice privind anomaliile de coagulare și terapia anticoagulantă:

#### A. Recomandări generale

1. Pacienții 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.
2. Toți pacienții COVID-19 simptomatici au indicație de anticoagulare de rutină. Regimul terapeutic (profilactic sau curativ) va fi selectat în mod individual, în funcție de clasa de risc tromboembolic, luând în considerare particularitățile individuale și riscul hemoragic.
3. Pentru calcularea riscului tromboembolic pot fi folosite scorurile consacrate pentru pacienții internați cu afecțiuni medicale - scorul PADUA (tabelul 1), dar în evaluarea individuală trebuie să fie luați în considerare și factorii de risc specifici pentru pacienții COVID-19: simptome de insuficiență respiratorie, frecvența respiratorie > 24 respirații/minut, SaO<sub>2</sub> < 90%, valori crescute ale PCR și fibrinogenului, valori în creștere ale D-dimerilor - prezența acestora încadrând pacienții în clasa de risc mare.
4. Au indicație de anticoagulare curativă pacienții cu risc tromboembolic mare și risc hemoragic mic. Pentru pacienții admiși în ATI - este de preferat alegerea HNF cu un APTT țintă 60-85 sec. sau ca alternativă enoxaparina 1 mg/kgc x 2/zi. Pentru ceilalți pacienți spitalizați în secțiile de boli infecțioase sau alte secții medicale este de preferat enoxaparina 1 mg/kgc x 2/zi (sau altă HGMM în doză echivalentă) sau HNF cu APTT țintă 60-85 sec.
5. Clasa de risc se reevaluează periodic, modificarea tabloului clinic, biologic sau imagistic generând necesitatea ajustării deciziilor terapeutice.
6. 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 1 - Scorul Padua**

Risc crescut pentru tromboembolismul venos ≥ 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 (≤ 1 luni)	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 ≥ 30)	1
Tratament hormonal	1

\* 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, proteina C sau S, factor V Leiden, mutația protrombinei G20210A, sindrom

antifosfolipidic

## B. Recomandări specifice

### 1. Teste de coagulare la internare:

D-dimeri, timpul de protrombină, trombocite - acești parametri sunt folosiți pentru stratificarea pe grupe de risc a pacienților cu COVID-19. Medicul clinician trebuie să știe că există multe instrumente de determinare a D-dimerilor și există mare diversitate în ceea ce înseamnă intervalul de referință, respectiv unitățile de măsură pentru nivelul D-dimerilor.

Nivelul D-dimerilor care indică prognostic negativ este variabil, 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 (ghid ISTH).

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

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 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 2.

**Tabelul 2**

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 puternică (> 10 ori limita superioară a normalului)	3
Fibrinogen	
> 1.0 g/L	0
≤ 1.0 g/L	1
Timp de trombină prelungit cu:	
< 3 secunde	0
3-6 secunde	1
> 6 secunde	2

Diagnostic cert de CID	Minimum 5 puncte
------------------------	---------------------

Evoluția spre CID reprezintă un factor de prognostic negativ. Conform studiului lui Tang, 71,4 % dintre pacienții decedați au făcut CID în ziua a 4-a 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.

### 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 heparină cu greutate moleculară mică (HGMM) la toți pacienții spitalizați pentru COVID-19, dacă nu există contraindicații majore (sângerare activă). Prolungirea PT/INR sau APTT nu reprezintă contraindicație pentru anticoagulare, dar aceasta se va opri dacă numărul de trombocite scade sub  $25 \times 10^9/L$  (25.000/mm<sup>3</sup>) și/sau fibrinogenul scade sub 0,5 g/L (47). Doza echivalentă de administrare (subcutanată) a HGMM pentru tromboprofilaxia pacienților cu risc mic sau intermediar (la decizia medicului curant):

- enoxaparin (clexane) - pentru pacienții cu clearance la creatinină (CICr) > 30 mL/min, o singură doză de 40 mg/zi; pentru CICr 15 la 30 mL/min - o singură doză de 30 mg/zi;
- dalteparin (fragmin) - o doză de 5.000 unități/zi;
- nadroparin (fraxiparin) - pentru pacienții cu  $G \leq 70$  kg, o singură doză de 3.800 sau 4.000 unități anti factor Xa/zi; pentru pacienții cu  $G > 70$  kg, o singură doză de 5.700 unități/zi;
- tinzaparin (innohep) - 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 CICr sub 15 mL/min sau în program de dializă se recomandă heparina nefracționat.

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 subcutanat 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 la trombocitopenie în dinamică), se ridică suspiciunea de TVP, EP sau CID. În această situație, decizia de anticoagulare la doze terapeutice sau schimbarea pe heparină nefracționată în doze terapeutice se va lua în discuție, în consult și cu colegii din ATI, hematologie și cardiologie.

La pacienții cu istoric de trombocitopenie indusă de heparină se recomandă fondaparina (arixtra) - 2,5 mg o dată pe zi subcutanat.

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 profilactică la pacienții externați

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 rivaroxaban 10 mg PO zilnic, pentru o perioadă de 39-45 de zile. În toate cazurile se va lua în discuție riscul hemoragic.



## 5. Managementul CID/EP/TVP

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

O particularitate interesantă a CID-ului, 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.

Trebuie să avem în vedere că nu există studii randomizate 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.

### IV. Antibiotice și alte antiinfecțioase (cu excepția celor specifice COVID-19)

Administrarea de antibiotice și, mai larg, de antiinfecțioase la pacienții cu COVID-19 are ca obiective:

- tratarea infecțiilor inițiale asociate COVID-19;
- tratarea infecțiilor asociate asistenței medicale, de asemenea mai frecvent respiratorii, dar și cu alte localizări: de părți moi, infecții sistemice, inclusiv a cazurilor de sepsis și șoc septic;
- o situație aparte de infecții asociate asistenței medicale o reprezintă reactivarea unor infecții latente la pacienții care primesc tratament imunosupresor (tuberculoză, infecții herpetice, pneumocistoză).

În prima perioadă de evoluție a bolii pacientul cu COVID-19 poate avea infecții bacteriene concomitente, de regulă respiratorii, care pot genera tuse productivă, procalcitonină serică crescută de la început sau în creștere, leucocitoză cu neutrofilie, aspect radiologic de opacități pulmonare alveolare, D-dimeri > 1 μg/ml. Riscul de infecții bacteriene concomitente pare să fie semnificativ mai mic decât la pacienții cu gripă. Este util un screening bacteriologic cu testarea prezenței urinare de antigene de pneumococ sau de Legionella, serologii pentru bacterii atipice, hemoculturi. Antibioticele recomandate în pneumonia precoce instalată sunt cele recomandate pentru formele comunitare: amoxicilină clavulanat 1,2 g iv la 8 ore + doxiciclină 100 mg la 12 ore sau moxifloxacină 400 mg/zi (pentru gravide: ceftriaxonă + azitromicină); durata de administrare nu va depăși 5-7 zile. Doxiciclinei i-a fost atribuit un rol favorabil suplimentar, de posibil inhibitor al IL-6. Fluorochinolona ar fi de evitat la pacienții cu tulburări de ritm sau de conducere. Deși Gautret semnaleză eficiența azitromicinei în asociere cu hidroxichlorochina, o analiză realizată pentru doar șase cazuri nu poate susține includerea acestui antibiotic în tratamentul standard al COVID-19 și/sau al coinfecțiilor bacteriene în condițiile rezistenței frecvente a pneumococilor la macrolide în România. Un studiu efectuat de Gautret și colaboratorii pe un lot de 1.064 de pacienți cu hidroxichlorochină și azitromicină a arătat lipsa efectelor secundare, evoluție clinică favorabilă și clearance viral în 91% din cazuri la 10 zile.

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. Într-o metaanaliză Lippi M. arată că valori ale procalcitoninei serice de peste 0,5 ng/ml sunt corelate cu risc sporit de evoluție nefavorabilă.

După administrarea de imunosupresoare pentru controlul sindromului de eliberare excesivă de citokine (de exemplu, tocilizumab, baricitinib, anakinra), pacientul trebuie supravegheat pentru riscul de suprainfecții bacteriene, reactivarea tuberculozei latente, reactivarea infecțiilor herpetice sau a unei pneumocistoze; 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, este indicată la categorii restrânse și bine definite de pacienți cu acest sindrom. Utilizarea corectă a anamnezei, a datelor de examen fizic, a testelor biologice (în primul rând procalcitonina și hemoleucograma), a explorărilor imagistice și a testelor microbiologice (hemoculturi, alte examene) poate permite utilizarea judicioasă a antibioticelor necesare pentru rezolvarea problemelor infecțioase asociate COVID-19. Având în vedere relativa raritate a infecțiilor asociate acestui sindrom, situația actuală poate avea o consecință neintenționată favorabilă, și anume limitarea presiunii de selecție de microorganisme rezistente la antibiotice și restrângerea circulației acestor microorganisme.

#### **V. Suportul funcțiilor vitale**

Îngrijirea pacienților cu forme severe și critice de COVID-19 se va face de către medici de terapie intensivă. Deși 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 (disfuncții hemodinamice, insuficiență renală acută, suprainfecții bacteriene severe), principalul risc vital rămâne afectarea respiratorie severă și de aceea o atenție deosebită trebuie acordată monitorizării funcției respiratorii la pacientul COVID-19. Scăderea saturației de O<sub>2</sub> la 92% în aerul atmosferic la pacienți în repaus, fără suferință respiratorie anterioară, impune evaluarea rapidă a gazometriei arteriale și îmbogățirea 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 intervenții mai invazive precum ventilația mecanică cu IOT sau oxigenarea extracorporeală. Dintre metodele posibile de intervenție este de avut în vedere că ventilația noninvazivă este o procedură care comportă un risc ridicat de aerosolizare de SARS-CoV-2, mai ales în varianta de ventilație pe mască.

Elementele de detaliu în această privință depășesc scopul acestui protocol terapeutic.

#### **VI. Alte măsuri terapeutice 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;
- la pacienții cu secreții respiratorii vâscoase - în cadrul COVID-19 sau al unei suprainfecții bacteriene - se poate recurge la fluidificarea secrețiilor prin nebulizări cu acetilcisteină și beta-mimetice sau cu soluție hipertonică și beta-mimetic;
- profilaxia escarelor la pacientul imobilizat/sever impune modificarea poziției la fiecare două ore;
- profilaxia ulcerului de stres prin antisecretoarii gastrice și reluarea rapidă a nutriției enterale;
- există un risc de potențare a activității între statine și inhibitorii de protează asociați cu ritonavir; de aceea este propusă limitarea dozei de atorvastatin la 20 mg/zi;
- 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.

Intervenții terapeutice controversate sau aparent inutile

Deși s-a discutat necesitatea înlocuirii inhibitorilor ACE și/sau a sartanilor din tratamentul pacientului diagnosticat cu COVID-19 dacă îi primea anterior, grupul Societatea Europeană de Cardiologie - grupul pentru HTA 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.

Există o reticență privind utilizarea AINS în tratamentul COVID-19 care a fost exprimată public pe scară largă în Franța începând din martie 2020, legată de inhibarea efectului benefic al inflamației în cazuri de COVID-19

cu severitate redusă-medie. Nu există date clinice prin care să fie susținută această afirmație; este însă rațional să fie presupuse mai frecvente efectele adverse ale AINS în cadrul COVID-19, cum ar fi cele renale sau pe mucoasa digestivă.

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

### Tratament propus în funcție de severitatea cazului și factorii de risc pentru evoluție

Forma de boală (severitate)	Tratament recomandat	Doza/zi	Durata standard a tratamentului	Reacții adverse
Asimptomatic	Nu			
Ușoară - IACRS	Hidroxiclorochină*  asociat cu lopinavir/ritonavir* sau  Azitromicină** Umifenovir	2 x 400 mg/zi în prima zi (2 x 2 tb/zi), apoi 2 x 200 mg/zi (2 x 1 tb/zi) Copii 5 mg/kgc/zi în 2 prize  2 x 400/100 mg/zi (2 x 2 tb/zi) Copii 2 x 300/75 mg/m2/zi  500 mg/zi, ziua 1, apoi 250 mg/zi, încă 4 zile  3 x 200 mg/zi	5-7 zile  7-10 zile  5 zile  10-14 zile	tulburări de ritm/conducere  diaree (40,9%), greață (40,9%), stomatită (18,2%),  anemie (45,0%), leucopenie (40,0%)
Medie Pneumonie fără criterii de severitate	Hidroxiclorochină*  +  Lopinavir/Ritonavir*** sau Azitromicină** Umifenovir	2 x 400 mg/zi în prima zi (2 x 2 tb/zi), apoi 2 x 200 mg/zi (2 x 1 tb/zi) Copii 5 mg/kgc/zi în 2 prize  2 x 400/100 mg/zi Copii 2 x 300/75 mg/m2/zi 500 mg/zi, ziua 1, apoi 250 mg/zi, încă 4 zile 3 x 200 mg/zi	5-7 zile  10-14 zile  5 zile 10-14 zile	Se administrează cu mâncare sau cu o cană de lapte.
Severăa/Criticăb	Hidroxiclorochină*  + remdesivir sau Lopinavir/Ritonavir dacă	2 x 400 mg/zi în prima zi, apoi 2 x 200 mg/zi Copii 5 mg/kgc/zi în 2 prize	minimum 5 zile  10 zile	acces conform descrierii din textul de mai sus privind remdesivir

remdesivir nu este disponibil (până când este obținut)	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	1-3 doze la intervale de minimum 8 ore între ele	
+ terapie imunomodulatoare:			
Tocilizumab (la pacienții cu sindrom de "furtună de citokine"*****)	Doza este administrată sub formă de sirop pe sonda nazogastrică****.		
Corticoizi, plasmă de convalescent, alte imunosupresoare	8 mg/kgc, maxim 800 mg pev lentă la adult (12 mg/kg la copiii sub 30 kg)		

\* De efectuat ECG zilnic pentru evaluare QT; contraindicații: QT > 500 msec, miastenia gravis, porfirie, patologie retiniană, epilepsie; analiza beneficiurisc în cazul gravidelor; se poate înlocui cu umifenovir, favipiravir, remdesivir (cu restricțiile specificate în text).

\*\* La pacienți cu QT corectat < 500 ms, cu efectuarea ECG zilnic și ionograma la 48 de ore.

\*\*\* Se înlocuiește lopinavir/ritonavir cu umifenovir în asocierile cu hidroxiclorochină la pacienții cu probleme cardiace la risc de aritmii prin alungire de QT.

\*\*\*\* Comprimetele de lopinavir/ritonavir pierd aproximativ jumătate din eficacitatea lor.

\*\*\*\*\* Limfohistiocitoza hemofagocitară.

**a. Sever** = minim 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** = minim unul dintre: detresă respiratorie acută; sepsis; alterarea conștienței; MSOF.

Durata de tratament este una orientativă, ea se poate prelungi sau scurta în raport cu evoluția pacientului, însă fără a se reduce sub 5 zile (cu condiția să nu apară efecte adverse severe).

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.

Testarea prezenței ARN viral în materiile fecale nu este justificată pe baza datelor existente.